

THESIS

TÜBINGEN

1967

Aus der Neurologischen Klinik der Universität Tübingen

Direktor : Professor Dr. med. Johannes Hirschmann

Über die Wirkung von Pharmaka insbesondere
Thiethylperazin auf das optisch-vestibulare System
Elektronystagmographische Untersuchung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
DIETMAR GANN
aus Urach

1967

8990

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR
PALO ALTO, CALIFORNIA

Aus der Neurologischen Klinik der Universität Tübingen

Direktor: Professor Dr. med. Johannes Hirschmann

Über die Wirkung von Pharmaka insbesondere
Thiethylperazin auf das optisch-vestibulare System
Elektronystagmographische Untersuchung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
DIETMAR GANN
aus Urach

1967

Dekan: Professor Dr. med. W. Schneider

Berichterstatter: Professor Dr. med. J. Hirschmann

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Anatomie und Physiologie des Optisch-Vestibulären Systems	1
Brechzentrum und Trigger-Zone	3
Schwindel und Erbrechen	3
Kurze Darstellung der geschichtlichen Entwicklung von Antiemetika und Antivertiginosa	6
Darstellung und Erklärung der Wirkungsweise der heute üblichen Antiemetika und Antivertiginosa	8
Kurze Zusammenfassung dieser Mittel	14
Thiethylperazin ein von der Firma Sandoz entwickeltes Phenothiazinpräparat. Bisherige Untersuchungen	16
Untersuchung der Wirkung von Thiethylperazin auf den optikinetisch und rotatorisch im Drehstuhl erzeugten Nystagmus bei normalen Versuchspersonen und bei Patienten mit Schwindelerscheinungen mit Hilfe der Elektronystagmographie	24
Zusammenfassung	33
Literaturverzeichnis	34
Lebenslauf	



Digitized by the Internet Archive
in 2026

ANATOMIE UND PHYSIOLOGIE DES OPTISCH-VESTIBULÄREN SYSTEMS

Die drei Bogengänge (Canales semicirculares) sowie Utriculus und Sacculus sind die Aufnahmeorgane des Vestibularapparates. Der adäquate Reiz für das Bogen gangsystem ist die Winkelbeschleunigung: Der rotatorische Reiz. Auf Utriculus und Sacculus wirken die Schwerkraft oder Progressivbeschleunigungen. Sie bewirken eine Belastungsänderung der Sinneshaare des Makulaapparates, die die Statholithen tragen. Diese Belastungsänderung durch Zug oder Druck soll den adäquaten Reiz für diese Rezeptoren darstellen. Nach anderer Auffassung soll erst die Scherung, d. h. die Abbiegung der Sinneshaare, der eigentliche Reiz sein.

Der afferente Nerv des Vestibularapparates, der N. vestibularis, besteht aus dem N. utriculoampullaris und N. sacculoampullaris. Die zum Gehirn ziehenden Fasern dieser Nerven sind die peripheren Fortsätze der bipolaren Zellen des Ganglion vestibuli, das im Fundus des Meatus acusticus internus liegt. Die Fasern treten am seitlichen hinteren Rand der Brücke in das Gehirn ein. Der größte Teil zieht zu den Endkernen in der Area vestibuli, im lateralen Winkel der Rautengrube. Ein Teil der Fasern verläuft ohne Unterbrechung als direkte sensorische Kleinhirnbahn weiter zum Archicerebellum und zum Nucleus fastigii.

Das Endkerngebiet des N. vestibuli besteht aus mehreren, nicht ganz scharf voneinander zu trennenden Teilen: Nucleus terminalis medialis (Schwalbe), Nucleus terminalis lateralis (Deiters) und Nucleus terminalis dorsalis (Bechterew). Als Fortsetzung des Schwalbeschen Kerns gilt der Nucleus terminalis spinalis (Roller). Das Vestibulariskerngebiet ist die erste Umschaltstelle der vom Rezeptorenfeld kommenden Erregungen. Die hier beginnenden Bahnen sind:

1. Tractus vestibulocerebellaris. Er zieht durch den medialen Teil des Corpus restiforme zum vestibulären Teil des Kleinhirns, der Pars flocculonodularis, auch zur Uvula und zur Lingula, sowie zum Nucleus fastigii und zu den Nuclei globiformes.

2. Tractus vestibulotectalis. Zieht zum Vierhügelgebiet.

3. Tractus vestibulothalamicus. Durch die Verbindung zum Thalamus besteht die Möglichkeit, daß die vom Vestibularapparat ausgehenden Erregungen bis zur Großhirnrinde weitergeleitet werden und damit zu Bewußtseinsinhalten

führen.

4. Tractus vestibuloreticularis, der vor allem die Verbindung zum Nucleus reticularis rostralis herstellt.

5. Insbesondere aus dem Deiterschen Kern entspringt der efferente Tractus vestibulospinalis. Hierdurch ist eine unmittelbare Verbindung zu den motorischen Vorderhornzellen gegeben.

6. Tractus vestibulolongitudinalis (mediales Längsbündel). Dieses Bündel zieht zu den Kerngebieten der Augenmuskelnerven III, IV, VI und verbindet auch diese untereinander.

Die kraniale Fortsetzung dieses Bündels stellt eine Art von kortikobulbärer Pyramidenbahn dar, die auf jeder Seite jeweils aus zwei opto-motorischen Zentren, nämlich aus einem frontalen und okzipitalem Adversivfeld entspringt. Dank dieser opto-motorischen Zentren sind wir in der Lage, unser Augenpaar willkürlich nach allen Richtungen zu bewegen.

Zwischen den Augenmuskelnkernen bestehen weiterhin über das mediale Längsbündel enge Verbindungen nach caudal mit den spinalen Vorderhornzellen für die Hals- und Stammuskulatur. Sie garantieren das Zusammenarbeiten der Augenmuskulatur einerseits mit dem Gleichgewichtsapparat und andererseits mit der Kopf- und Körpermuskulatur, die bei gleichsinniger Blick-, Kopf- und Körperwendung in Tätigkeit gesetzt wird.

Außer den kortikalen Blickzentren kennt man ein sogenanntes Pontines Blickzentrum, das seinen Sitz im Abducenskern jeder Seite hat und dessen Fasern den Weg des medialen Längsbündels nehmen, um an der Kerngruppe für den jeweils kontralateralen Musculus rectus bulbi medialis zu enden. Wird der Abducenskern und mit ihm das pontine Blickzentrum der einen Seite erregt, dann erfolgt eine Kontraktion des gegenseitigen Musculus rectus bulbi medialis, so daß eine gleichsinnige, seitliche Ablenkung beider Augen erfolgt.

Das gesamte System der Augenmuskelnkerne und Vestibulariskerne mit allen Verbindungen ist eingebettet in das den ganzen Hirnstamm durchziehende Retikularsystem, oder ist, wie z.B. der Deitersche Kern und das mediale Längsbündel, Teil desselben. Die Substantia reticularis ist ein weit ausgebreitetes, dreidimensionales Maschenwerk von Neuren. Das kaudale Ende der eigentlichen Retikularformation liegt unterhalb der Pyramidenkreuzung und zeigt hier Übergänge ins Rückenmark. Nach rostral durchzieht die Substantia reticularis das Mittelhirn und erreicht im Zwischenhirn den Thalamus, insbesondere dessen reticulären Anteil, sowie das zentrale Höhlengrau des Hypothalamus.

Brechzentrum und Trigger-Zone

Wichtig im Zusammenhang mit dem Optisch-Vestibulären System sind die Verbindungen, welche die Substantia reticularis mit den vegetativen Zentren und vor allem auch dem Brechzentrum herstellt. Seit den Forschungen von BORISON und WANG an decerebrierten Katzen mit emetischen Pharmaka unterscheidet man:

1. Das eigentliche Brechzentrum im lateralen Teil der Formatio reticularis. Es erhält seine Impulse über afferente vegetative Nerven des Magen-darmtraktes, sowie vom Vestibularapparat, dem Herzen und anderen Organen. Diese Region stellt das eigentliche motorische und Reflexzentrum für den komplexen Brechakt dar, dessen Einzelkomponenten hier koordiniert werden.
2. Eine dorsal- und medianwärts von diesem Zentrum gelegene Auslösungs- (Trigger-) Zone, die Chemorezeptoren für zentral emetisch wirksame Substanzen (z.B. Apomorphin) enthält. Die Auslösungszone sendet ihrerseits wiederum stimulierende Impulse zum Brechzentrum. Es besteht eine enge funktionelle und anatomische Beziehung zwischen Gleichgewichtsorgan und Erbrechen. WANG und CHINN zeigten, daß durch Abtragung der Chemorezeptor-Triggerzone bei Tieren diese immun gegen Seekrankheit wurden.

Schwindel, Erbrechen bilden die zwei wesentlichsten krankhaften Zustände, die bei Störung des Optisch-Vestibulären Systems auftreten:

1. Schwindel wurde von OPPENHEIM definiert als eine Unlustempfindung, welche aus einer Störung der Beziehung unseres Körpers im Raum entspringt. Den echten vestibulären Schwindel erklärte F. ALTMANN als ein subjektives Gefühl der Bewegung entweder des betroffenen Individuums selber oder der Objekte im umgebenden Raum.

Für die grobe Differenzierung hat sich die Zweiteilung in systematischen und asystematischen Schwindel durchgesetzt. Zu ersterem gehören Dreh-, Schwank- oder Liftschwindel. Diese Sensationen entstehen meist an irgendeiner Störungsstelle innerhalb des vestibulären Systems, d.h. des Labyrinths, des N. vestibularis, seiner Kerne innerhalb der Medulla oblongata oder der supranucleären Bahnen. Dabei resultiert in der Regel eine Fallneigung nach einer Seite und außerdem macht sich eine gewisse Benommenheit bemerkbar.

Unter asystematischem Schwindel faßt man alles zusammen, was mit den spezifischen Beschwerden des systematischen Schwindels nicht in Übereinstim-

mung zu bringen ist. Es ist eine ganze Skala von Unlustgefühlen, die von Laien als Schwindel geklagt wird, etwa das Gefühl der Benommenheit, der Unsicherheit beim Sitzen, Stehen und Gehen, das Gefühl der drohenden Ohnmacht, des Torkelns und des Taumelns usw. Pathogenetisch können diesen Sensationen alle möglichen Ursachen zugrunde liegen: z.B. Kreislaufstörungen, Anämien, primäre Magen- und Darminfektionen, exogene und endogene Intoxikationen usw.

Die Miterregung des vegetativen Systems, das Erbrechen, der Schweißausbruch, der mit Blutdruckabfall einhergehende Vasomotorenkollaps oder auch eine Pulsunregelmäßigkeit stehen bei vestibulärem Schwindel mit im Vordergrund der Beschwerden. Nach BERNEY ist die Empfindlichkeit des vegetativen Systems auf derartige Reize individuell sehr verschieden. Einerseits hängt der Grad der vestibulären Erregbarkeit vom jeweiligen Zustand des vegetativen Nervensystems ab, andererseits erregen vestibuläre Reize die vegetativen Zentren. FRENZEL hat das vestibuläre System als den Druckknopf auf das Vegetativum bezeichnet.

Die scheinbaren Bewegungswahrnehmungen stellen eine Empfindungstäuschung dar, die einmal die Beine betreffen. Sie beruhen auf einer Täuschung der Affferenz, d.h. des Lage- und Muskelsinnes, die von sich aus entsprechende Abwehrbewegungen, also motorische Effekte, veranlassen. Weil diese aber nicht angebracht sind und auch im Übermaß, d.h. asynergisch, erfolgen, stürzt der Kranke zu Boden. Auf der anderen Seite herrscht die Empfindung vor, als würde sich die Welt oder der vom Schwindel befallene um sich selbst drehen. Also auch das optische System ist mitbeteiligt, was auch darin zum Ausdruck kommt, daß häufig die Gegenstände der Umgebung verzerrt gesehen werden.

Nach BODECHTEL geht der peripher ausgelöste Schwankschwindel vermutlich von den Otolithen des Utriculus und Sacculus aus, dagegen der Drehschwindel von den Bogengängen.

Neben subjektiven Beschwerden findet man beim systematischen Schwindel als objektives Symptom das Augenzittern, den Rucknystagmus, wobei die langsame Phase der Schwindelrichtung entspricht. Oft tritt er als Spontannystagmus, aber auch als Provokationsnystagmus auf. Aber gerade bei zentralen Prozessen kann sich ein Nystagmus ohne Schwindelgefühl einstellen.

Eine kurze Übersicht über die verschiedenen Ursachen des Schwindels gibt folgende Zusammenfassung:

1. Schwindel durch Stimulation und Reizung, oder Erkrankung des vestibulären Apparats, des achten Hirnnerven, oder höherer Zentren innerhalb des Cerebellum, der Vestibulariskerne und des Großhirns. Z.B. Neuritis vestibularis, Ménière Syndrom, Herpes zoster oticus, entzündliche Prozesse im Bereich der Vestibulariskerne oder auch andere virale Encephalitiden, Multiple Sklerose, Akustikusneurinome, Tumoren der hinteren Schädelgrube, bulbopontine Tumoren

ren, Schädeltraumen.

2. Okulär bedingte Schwindelerscheinungen, in erster Linie beim Doppelsehen, aber ebenso auch bei Brechungsanomalien (Astigmatismus, Hyperopie, Myopie).

3. Toxische Substanzen, die auf die Übermittlung von Impulsen oder direkt auf zentrale Mechanismen einwirken. Z.B. akute Alkoholvergiftung, Fischvergiftung, Streptomyzinintoxikation, schwere Anämie.

4. Störungen im Bereich des Magendarmtraktes mit akuten Verdauungsstörungen, Übelkeit und Erbrechen.

5. Psychogene Faktoren verbunden mit Furcht und Angst. Unbestimmte Schwindelerscheinungen treten am häufigsten bei Gefäßerkrankungen, namentlich bei der Cerebralsklerose, auf und beim Hochdruck.

Die Anschauungen über das Zustandekommen von Übelkeit und Erbrechen sind noch recht hypothetisch. Nach WANG, AMOLS, MERRIT, BODECHTEL und anderen wird man im Prinzip zwei Wege unterscheiden können:

1. Einmal durch direkte Einwirkung auf das im Pons gelegene Brechzentrum (Toxine von Bakterien, Zerfallsprodukte von Tumoren, das körperfremde Eiweiß des Foetus, Narkosemittel, Alkohol, "Endotoxine bei Urämie"). Dabei können diese Stoffe direkt auf das eigentliche Brechzentrum wirken, meist aber beeinflussen sie wahrscheinlich die Chemorezeptive-Trigger-Zone, die dann ihrerseits das Brechzentrum stimuliert. Auch hormonelle Faktoren können die Trigger-Zone beeinflussen. Es besteht eine deutliche Beziehung zwischen Östrogen- und Gonadotropinspiegel und dem Erbrechen. Je höher dieser Spiegel, desto leichter kommt es zum Erbrechen.

2. Zum anderen ist eine indirekte Reizung des Brechzentrums möglich. Bei Operationen im Bauchraum und im HNO-Gebiet gelangen Reize auf normalem Wege zum vegetativen Vagus, wobei die Erregung auf das Brechzentrum übergreifen kann. Auf diesem Wege wirkt auch oral zugeführtes Kupfersulfat, das bei der Testung von Arzneimitteln Anwendung findet. Im allgemeinen erfolgt bei der indirekten Reizung eine Dazwischenschaltung des Labyrinths. Drehbewegungen, die über eine Reizung der Bogengänge zum Schwindel führen, haben dabei eine ähnliche Bedeutung wie Geschwindigkeitsveränderungen (Bremsen, Beschleunigen) in gerader Richtung, die über die Reizung der Utriculi die Symptome der Reisekrankheit auslösen. Über den N. vestibularis gelangen die Reize in das Cerebrum und Cerebellum, um von dort das in der Medulla gelegene Brechzentrum zu erreichen. Durch Abtragung wurde gezeigt, daß die Trigger-Zone dabei in den direkten Weg zum Brechzentrum eingeschaltet ist.

Durch periphere Impulse werden dann Blässe und kalter Schweiß ausgelöst, das Wasser läuft im Munde zusammen, Schluckreiz tritt auf und schließlich kommt es zu Übelkeit und Erbrechen.

Außerdem können auch psychogene Faktoren, wie Ekel und Angst, Erbrechen auslösen.

KURZE DARSTELLUNG DER GESCHICHTLICHEN ENTWICKLUNG VON ANTIEMETIKA UND ANTIVERTIGINOSA

Zwei Krankheitsbilder haben sich als ausgezeichnete klinische Testgrundlage für die Mehrzahl aller antivertiginösen und antiemetischen Pharmaka erwiesen:

- a) Das Krankheitsbild der Kinetosen, bei dem das Erbrechen im Vordergrund steht. Die Ursache der Kinetosen wurde bereits weiter oben beschrieben. Erst in den zwanziger Jahren wurde durch Untersuchungen von SJÖBERG das Gleichgewichtsorgan als maßgebender Faktor bei der Auslösung der Kinetosen erkannt.
- b) Das Menière Syndrom. Es besteht aus der Trias: Schwindel, Ohrgeräusche, Schwerhörigkeit. Es wird durch einen endolymphatischen Hydrops im vestibulären und cochlearen System verursacht. Über die Genese des Hydrops existieren mehrere Theorien.

1. Änderung in der lokalen Kapillarpermeabilität durch allergische und toxische Faktoren.
2. Störung der Gefäßdurchblutung mit hämorrhagischer Ischämie oder Hypoxie.
3. Störungen im Salz-Wasser-Haushalt, wodurch ein lokales Ödem entsteht.
4. Virusinfektionen.

Aber schon lange vor Entdeckung der Ursachen dieser Krankheiten wurde eine Prophylaxe und Therapie dagegen versucht. GLASER berichtet, daß vor allem gegen die Seekrankheit zahllose Mittel verwendet wurden. Kreosot, Essig und Salz wurden anfangs des neunzehnten Jahrhunderts in England verwendet, Magnesiumsulfat, mit verschiedenen anderen Salzen gemischt und mit Schnaps angerührt, galt lange auch in Deutschland als wirksames Mittel; dann wurden Pillen mit geringen Beimengungen von Petroleum und Nikotin empfohlen. Und noch 1947 hatte der Autor eines Artikels in einer medizinischen Fachzeitschrift ernsthaft behauptet, Kaugummi wäre sehr nützlich gegen diese Krankheit. Weiter wurden Salzwasserbäder (BENNETH, 1928) vorgeschlagen, feste Kompressen auf den Nacken (GENEE, 1924), Baumwollepackungen des Ohres (LEMON 1919), oder Injektion von Kaliumbikarbonat.

Bis zum Jahre 1948 waren es dann vor allem drei Medikamentengruppen, die verwendet wurden:

1. Alkaloidhaltige Mittel
2. Hypnotika und Sedativa
3. Mittel, die nicht zu den beiden oben genannten Gruppen gehörten.

Besonderer Beliebtheit erfreute sich immer die Atropingruppe (Hyoscin, Hyoscyamin, Atropin). Da diese Substanzgruppe aber neben der parasympathicolytischen Wirkung auch verschiedene vegetative Zentren, unter anderem auch das Brechzentrum, reizt, versuchte man diese unerwünschte Wirkung durch das zentral sedierende Scopolamin zu beseitigen. Eine weitere recht unangenehme Nebenwirkung dieser Gruppe war das Versiegen des Speichelflusses, gelegentlich Verringerung der Schweißsekretion, Benommenheit und Halluzinationen.

Weiter wurden verwandt: Papaverin, Trichlorisobutylalkohol, die verschiedensten Barbiturate und Valeriana. Mit einer allgemeinen Sedierung ließen sich zwar die Erscheinungen einigermaßen unterdrücken, doch wird die Reaktionsfähigkeit wahllos lahmgelegt.

Aus der dritten Gruppe der genannten Mittel waren die Cerverbindungen Digitalis und Digitaloide am bedeutendsten.

Erstmals wurde im Jahre 1940 ein Phenothiazinkörper von TAYLOR und SANDERSON für klinische Zwecke benutzt. Sie führten das Präparat als Anthelmintikum in die Veterinärmedizin ein. 1947 entdeckte man zufällig den antiemetischen Effekt eines Antihistamins. In der Allergieklinik des John Hopkins Hospital in Baltimore wurde eine Patientin, die unter Urticaria litt, mit Dimenhydrinat behandelt. Sie blieb plötzlich frei von Autokrankheit, obwohl sie bis dahin nie ohne Erbrechen hatte Autofahren können.

DARSTELLUNG UND ERKLÄRUNG DER WIRKUNGSWEISE DER HEUTE ÜBLICHEN ANTIEMETIKA UND ANTIVERTIGINOSA

Der pharmakologische Effekt von antiemetischen und antivertiginösen Mitteln ist sehr schwer zu beurteilen, so daß es oft lange dauert, bis die Wirksamkeit oder Unwirksamkeit eines Mittels erwiesen ist. Außerdem scheint die Empfindlichkeit des Menschen für die einzelnen Mittel sehr verschieden zu sein. Wahrscheinlich ist der Erfolg häufig auf psychische Beeinflussung zu beziehen.

Gerade über antikinetotische Arzneimittel sind zahlreiche Untersuchungen durchgeführt worden. Neben relativ wenig exakten experimentellen Arbeiten stellen die meisten Veröffentlichungen allgemeine Beobachtungen über die Wirksamkeit bestimmter Pharmaka an Bord von Seeschiffen und Flugzeugen etc. dar. H. GOETHE hat gezeigt, daß die Wirkung von Pharmaka unter diesen Umständen nicht genügend zu sichern ist und häufig der Kritik nicht standhält. Abgesehen von den oft unkontrollierbaren und stark subjektiv gefärbten Angaben der Versuchspersonen muß berücksichtigt werden, daß der kinetische Reiz, bei dem die vertikale Beschleunigung (das Stampfen) der Hauptfaktor ist, sich durch Kurswechsel häufig und wesentlich ändern kann. Ferner spielt es eine große Rolle, an welcher Stelle des Schiffes und in welcher Lage sich die Versuchsperson aufhält und ob sie im Laufe des Beschleunigungseinflusses ihren Aufenthalt an Bord häufig wechselt.

Aus der Beobachtung, daß mit zunehmender Dauer, z.B. einer Seefahrt, die Seekranken abnehmen, darf man schließen, daß der Körper zu einer Adaptation an die einzelnen Bewegungsqualitäten fähig ist. Jedoch ist die Schnelligkeit der Anpassung sehr verschieden und bei einer großen Zahl von Personen kommt es nie zu einer solchen. Die Adaptation muß bei der Beurteilung eines Mittels berücksichtigt werden.

Ebenso sind die Mittel gegen Schwindel oft nur durch subjektive Angaben der Patienten getestet worden. Eine bessere Prüfung kann mit der später noch ausführlich zu besprechenden Nystagmographie vorgenommen werden.

KUSCHINSKY teilt die antiemetischen Mittel folgendermaßen ein:
a) Mittel mit direktem Angriff an der Magenschleimhaut. Diese Art von Mitteln ist nur brauchbar, wenn das Erbrechen durch eine Reizung der Magenschleimhaut, bei Gastritis oder Ulcus hervorgerufen wird. Für diese Thera-

pie sind Lokalanaesthetika per os geeignet, z.B. Anaesthesin als Pulver. Auch adstringierende Substanzen wie Bismutum subgallicum, Targesin usw. können unter solchen Umständen wirksam sein.

b) Antiemetische Mittel mit zentralem Angriff. Je nach der Arzneimittelgruppe ist der Angriffsort ein anderer. Die Phenothiazine beeinflussen die Chemorezeptor-Trigger-Zone, während die Antihistamine mehr diffus auf das Retikularissystem einwirken.

Es besteht keine Beziehung zwischen einer antiemetischen Wirkung eines Mittels und seiner Wirkung auf die Bewegungskrankheiten. Zwei Theorien für die pharmakologische Aktivität antikinetotischer Mittel scheinen nach J. W. BELLVILLE bedeutungsvoll zu sein.

1. Zentraler Antagonismus von Acetylcholin oder verwandten Substanzen.

2. Dämpfung von höheren, supramedullär gelegenen Zentren,

ad 1) Cortikale Krampfanfälle können durch Anticholinesterasen hervorgerufen werden, wahrscheinlich beruht dieser Effekt darauf, daß die zentrale Übermittlung von Nervenimpulsen potenziert wird. Diese Krampfanfälle können durch Mittel gegen die Bewegungskrankheiten unterdrückt werden. Unwirksam sind dagegen peripher angreifende Anticholinergika.

ad 2) Mittel mit zentralem Angriffspunkt üben einen unspezifischeren Einfluß aus.

Zwei gegen die Bewegungskrankheiten angewandte Arzneimittelklassen besitzen diese pharmakologischen Aktivitäten:

1. Parasympathikolytika

2. Antihistaminika

ad 1) Die Belladonnaalkaloide, Scopolamin und Atropin, waren mit die ersten Mittel gegen Bewegungskrankheiten. GLASER und Mc CANCE fanden, daß Scopolamin in Dosen von 0,6 - 1,2 mg wirksamer als bisher jedes bekannte Mittel war. Die Synthese von Anticholinergica führte zu ihrem Gebrauch in der Behandlung von Schwindel und Bewegungskrankheit.

Scopolamin gibt ausreichenden Schutz, wenn es fünf oder zehn Minuten vor Beginn der Reise eingenommen wird, vor allem auch bei starken Bewegungen und bei hoher Empfänglichkeit. Da bei längerem Gebrauch die Nebenwirkungen wahrscheinlich stark zunehmen, sollte es nur kurzzeitig eingenommen werden.

Banthin und Pro-Banthin wurden als wirksam beim Menière-Syndrom beschrieben. Artane wurde den Antihistaminen gleichwertig gehalten. TRUMBULL und Mitarbeiter führten eine Doppel-Blind-Versuchsstudie mit einer Reihe parasympathikolytischer Mittel durch, von denen sich nur Aturban als einigermaßen erfolgversprechend erwies.

Die Brauchbarkeit der Parasympathikolytika ist begrenzt durch ihre zahlreichen toxischen Nebenerscheinungen, die beinahe jedes System umfassen. Am häufigsten sind Benommenheit, Trockenheit des Mundes, Hemmung der Sekretion im Respirationstrakt und Gastrointestinaltrakt, Urinretention. Die Mittel sind Kontraindiziert bei Glaukom Prostatahypertrophie, Pept. Ulcera. Ihr Gebrauch ist gering.

ad 2) Antihistaminika

1950 zeigten GAY und CARLINER die Bedeutung von Dramamine in Prophylaxe und Therapie der Bewegungskrankheiten. In Deutschland wurde es als Vomex A und Novomina eingeführt (KLINGLER, LOENNECKER, FUHRMANN und andere).

Benadryl und Dramamine haben sich als wirksam erwiesen bei Schwindel vestibulären Ursprungs, bei akuter und chronischer Labyrinthitis, beim Menière-Syndrom, nach Fensterungsoperationen, bei Hochdruck, Arteriosklerose mit Betroffenseins des Labyrinths. Leider sind die Mehrzahl der Untersuchungen unkontrolliert, und der frühe Optimismus betreffs der Wirksamkeit von Dramamine gegen Kinetosen war nicht ganz gerechtfertigt.

Über die Angriffspunkte der Antihistaminika besteht noch kein ganz klares Bild, einzelne Fakten sind bekannt. FLECKENSTEIN stellte fest, daß Antihistamine die elektrischen Verhältnisse an der Zellmembran stabilisieren, wodurch sie den Ionenaustausch blockieren und dadurch selbst stärkere Erregungsimpulse unwirksam machen. MAYER wies nach, daß Antihistaminkörper die Hyaluronidase-Wirkung verhindern können. Es wird also ein Ferment mit der Fähigkeit, Zellmembran und Zwischenzellgewebe durch Spaltung der stabilisierenden Hyaluronsäure (BARTELHEIMER) aufzulockern, durch Antihistamine daran gehindert. Dadurch wird eine Zellabdichtung erreicht und die Zellerregung verhindert.

Die Wirksamkeit gegen die Kinetosen beruht bei den Antihistaminika wahrscheinlich mit auf dem anticholinergischen Effekt, welche diese Mittel auch besitzen.

Die Wirkung von Vomex A wird als selektive Stammhirnnarkose gedeutet, wobei die vorhandene Sedativwirkung für den Effekt nicht verantwortlich zu sein scheint. Es unterbindet das durch Apomorphin induzierte Erbrechen. Tierexperimentelle Untersuchungen mit Vomex A zeigten, daß bei einseitiger Labyrinthextirpation die Spontansymptome aufgehoben, bei höherer Dosierung sämtliche Labyrinthreflexe ausgeschaltet wurden. Nach GAY verzögert die Verbindung das Einsetzen des Nystagmus im Tierexperiment und verkürzt die Nystagmusdauer. Der nach Morphinumgabe bei Versuchspersonen erzielbare starke Schwindel wird durch Vomex A aufgehoben. COJACCI und PIVOTTI stellten fest, daß dieses Pharmakon nicht peripher am Vestibularapparat ansetzt, sondern subkortikale und diencephale Zentren dämpft.

Von den neueren Antihistaminika hat sich Promethazin (Phenergan) wirksam, vor allem bei langen Reisen, gegen Reisekrankheit erwiesen. Die Piperazinsubstituierten Mittel Cyclizin (Marezin) und Meclizin (Bonamin) haben einen deutlichen Schutz gezeigt in Tests an 17 000 Soldaten der amerikanischen Armee. Beide Mittel wirkten ziemlich lange. Anhand von Nystagmuskontrolle bei Stimulation des Labyrinths scheint Cyclizin etwas erfolgreicher als Marezin zu sein.

Neuere Experimente (PHILLIPSON) mit Cinnarizin (Mitronal) zeigten, daß es ebenfalls die Impulse bei Stimulation des Labyrinths unterdrückte und bei Schwindel Erleichterung verschaffte. Versuche, genau den Wirkungs-ort dieses Mittels zu bestimmen, waren nicht erfolgreich. CRAMER und DOWD, die decerebrierte Katzen elektrisch stimulierten, fanden keinen Unterschied in der cellulären Aktivität vor und nach Cyclizin i.v. Dies führte zu der Ansicht, daß Cyclizin Zentren im Cerebellum oder Cerebrum hemmt.

Die hauptsächliche Nebenerscheinung beim Gebrauch von Antihistaminen war Müdigkeit, was bei manchen ängstlichen Patienten zur Wirksamkeit beitragen kann (WYNGARDEN, SIEVERS). Beziehung zwischen congenitalen Schäd- den und dem Gebrauch von Meclizin während der Schwangerschaft wurde in der britischen Literatur beschrieben.

Das ideale antiemetische Mittel wäre das, welches selektiv das Brechzen- trum blockiert. Die Phenothiazine, die starke Antiemetika sind, beein- flussen vor allem die Trigger-Zone. Sie unterbinden die Wirkung von Mitteln, welche die Trigger-Zone stimulieren. Obgleich Impulse von dem Vestibular- apparat durch die Trigger-Zone gehen, haben die Phenothiazine keine aus- geprägte Wirkung gegen Bewegungskrankheiten. Zusätzlich zu ihrem Einfluß auf die Medullazentren üben einige Phenothiazine einen sedativen Effekt aus. Dadurch können sie die Reaktion auf Bewegungsreize verringern, weil sie all- gemein die retikuläre Formation dämpfen.

Nach der Ansicht von FREEDMAN und GIARMAN, die aber nicht unwider- sprochen blieb, soll die antiemetische Wirkung von Phenothiazinderivaten mit der beruhigenden und der antipsychotischen Eigenschaft parallel gehen.

Zahlreich sind die beschriebenen Nebenwirkungen der Phenothiazine (AYD, KORST, HOLLISTER, KING-KILLIAM, TAYLOR, KLETT et al.). Eine der stärksten Nebenerscheinungen sind extrapyramidale Störungen. Diese treten häufiger bei Frauen auf und sind nicht dosisabhängig. Dabei unterscheidet man:

- a) Dystonie, Dyskinesie
- b) Parkinson-Syndrom (bei 15 % nach mehreren Behandlungswochen)
- c) Eine Art generalisierte Unruhe oder Unfähigkeit stillzusitzen, zum Teil geht eine Somnolenz voraus.

Agranulocytose wurde berichtet von Chlorpromazin, Promazin, Phenergan, Compazin, Trilafon und Pacatal.

Die Phenothiazine mit einem Piperazinring in der Seitenkette neigen dazu, Unruhe zu erzeugen, während jene mit einer Trifluormethylgruppe in 2er-Position Dyskinesie verursachen. Von diesen Dyskinesien haben Kinder unter 15 Jahren die schwersten und bizarresten Formen. Die extrapyramidalen Symptome können meist durch Sedation mit Barbituraten oder mit Akineton beherrscht werden.

Dermatosen kommen vor allem bei klinischem Personal vor, die viel Kontakt mit Phenothiazinen haben.

Es ist bei weitem nicht möglich, eine allgemeine Wirkungstheorie für den Gesamtkomplex der therapeutisch verwendeten Phenothiazin- Abkömmlinge aufzustellen und experimentell zu untermauern. Über das Chlorpromazin liegen die meisten Ergebnisse vor.

Chlorpromazin unterdrückt die allgemeine aktivierende Wirkung des Reticularisystems auf die höheren nervösen Zentren des ZNS. Es beeinflusst im Tierexperiment außerdem den Hypothalamus und die dort gelegenen vegetativen Zentren, sowie das Rhinencephalon. Diese Gebiete, zusammen mit der aufsteigenden Reticularisformation, sind von Bedeutung für das Zusammenkommen von Bewußtsein und emotioneller Aktivität.

Man vermutet auch, daß Chlorpromazin bestimmte Fermente im Gehirn hemmt. Nach Untersuchungen von BALESTRIERI und BERTI, sowie von LABORIT soll Chlorpromazin auf die gleiche Weise wie Barbiturate und andere depressiv wirkende Medikamente angreifen, nämlich durch Blockierung der Oxydation des gelben Oxydationsfermentes (Flavoprotein) durch die Cytochrome. Im Experiment (Warburg-Apparat) konnte eine solche Beeinflussung des Kohlehydratstoffwechsels festgestellt werden. Weiterhin wurde nachgewiesen, daß durch Chlorpromazin auch das Warburgsche Atmungsferment (Cytochromoxydase) gehemmt wird. Die Wirkung von Promazin und Promethazin ist von geringerer Stärke. Die erforderlichen Konzentrationen liegen allerdings erheblich über den therapeutisch verwendeten Dosen.

Nach ABBOD wird die Cytochromoxydase und die oxydative Phosphorylierung bereits bei Chlorpromazin-Konzentrationen unterbunden, welche die Gesamtoxydationsvorgänge noch nicht beeinflussen. Hierbei wird bei der Cytochromoxydasehemmung der Elektronentransport zwischen reduziertem Diphosphopyridinnucleotid und Cytochrom gestoppt, die gekoppelte Phosphorylierung hingegen nicht beeinflußt.

BERNSOHN und Mitarbeiter und andere Arbeitsgruppen berichten weiter über eine starke Beeinträchtigung der Adenosintriphosphorsäurebildung des Gehirns durch Chlorpromazin.

Promazin ist unwirksam gegen Seekrankheit. MILCH und seine Mitarbeiter zeigten, daß Perphenazin (Trilafon) kein Schutz gegen Erbrechen durch Drehung bei Hunden bot.

In neueren Studien wurden Prochlorperazin an 396 Versuchspersonen, die in kleinen Flugzeugen großen Bewegungen ausgesetzt waren, und Trifluoperazin an 405 Versuchspersonen an Bord eines Truppschiffs kontrolliert und als wirksam gegen Bewegungskrankheiten beschrieben (DONALDSON).

Obwohl diese Studien mit großen Gruppen durchgeführt wurden, fehlen entsprechende Kontrollen. Promethazin (Phenergan) verdankt seine Wirksamkeit wahrscheinlich seiner antihistaminischen oder anticholinergischen Aktivität.

Bei den Phenothiazinen nehmen mit wachsender Stärke die extrapyramidalen Begleiteffekte zu, während mit abnehmender Wirksamkeit Agranulocytose, Sedativwirkung und blutdrucksenkender Effekt vermehrt auftreten. Deshalb sollten Medikamente mittlerer Wirksamkeit bevorzugt werden, wie Triflupromazin (Psyquil), Prochlorperazin, Perphenazin, Promethazin, Pipermazin und Thiopropazat.

Mittel, die zentral dämpfend wirken

Sedativa waren mit die ersten Mittel, die gegen Schwindel verwendet wurden. Die Barbiturate haben bis heute noch ihren Wert behalten, vor allem bei der Reduktion eines akuten starken Schwindelanfalles. Doppel-Blind-Untersuchungen durch TYLER an einer kleinen Gruppe ausgeführt, die hohem Seegang ausgesetzt war, zeigten, daß Doriden (Glutethimid) Schutz gegen Seekrankheit bot. Dann wurde vor kurzem Meprobramat (Miltan, Equanil) mit Meclizin und einem Placebo verglichen, an einer Gruppe von 441 Fliegern, die kurzen Perioden von turbulenten Flügen ausgesetzt waren. Erbrechen galt als das einzige Kriterium, dabei erwies sich Meprobramat als ebenso wirksam wie Meclizin. FRANKS vermutet, daß es auf demselben Weg wie Meclizin eingreift, wahrscheinlich durch die Dämpfung der polysynaptischen Neurone.

Verschiedenartig wirkende Mittel

Trimethobenzamid (Tigan) soll nach ROBIN wirksam sein gegen Übelkeit und Erbrechen, gegen Erkrankung des Labyrinths und bei Bewegungskrankheiten. Obgleich es Diphenhydramin gleicht, ist es kein Antagonist von Acetylcholin und hat nur schwache antihistaminische Effekte; seine antiemetische Wirksamkeit ist ungefähr ein Viertel so stark wie diejenige von Chlorproma-

zin und ist weniger dämpfend auf das ZNS. Viele der klinischen Berichte sind günstig, aber die Mehrzahl beruht auf unkontrollierten Studien, und deshalb ist es schwierig, ihren Wert im Vergleich zu den anderen Mitteln abzuschätzen.

Die Vitamine Nicotinsäure und Pyridoxin erfreuten sich beträchtlicher Popularität in der Behandlung des Menière-Syndroms, bei Schwangerschaftserbrechen, bei Strahlenschäden und bei den Bewegungskrankheiten (LEWY, BENKENDORF, GRAF, HOLTERMANN).

Obgleich Besserung von zahlreichen Untersuchern beschrieben wurde, hat sich die Wirksamkeit dieser Vitamine bei den Bewegungskrankheiten kaum bestätigt. Nicotinsäure wurde entdeckt, weil sie gegen den Schwindel bei Pellagra half. Bei Schwindel und Erbrechen anderer Genese ist die Anwendung ohne Erfolg. Pyridoxin scheint bei Schwangerschaftserbrechen indiziert zu sein. Kürzlich hat WINTER eine kontrollierte Untersuchung über Nausea und Erbrechen in der Schwangerschaft gemacht, deren Ergebnis war, daß Trimethobenzamid zusammen mit Pyridoxin wirksamer war als Trimethobenzamid allein.

Glucocorticoide beeinflussen Hyperemesis gravidarum häufig sehr gut, sollten aber gerade in diesen Fällen nur bei Versagen anderer Mittel und bei schweren Zuständen von Hyperemesis angewendet werden.

Stimulation des ZNS, z.B. Coffein, Amphetamin, werden oft kombiniert mit Anticholinergika und Antihistaminika, um die Müdigkeit als hauptsächlichste Nebenwirkung zu unterdrücken. In manchen Fällen mögen diese Mittel die Dämpfung mindern.

Der Wert der Diuretika, vor allem beim Menière-Syndrom angewendet, z.B. Diamox, Chlorothiazidderivate, K-Chlorid, scheint heutzutage fraglich.

Neue Antiemetika sind gegenwärtig in der Erprobung. JANSSEN beschrieb eine neue Klasse von Nicht-Phenothiazinen, die stark wirksam sein soll. DYSBERG stellte fest, daß 5 mg Haloperidol den Erfolg bei postoperativem Erbrechen und Übelsein von 50 mg Chlorpromazin übertraf. Jedoch, weil diese Ergebnisse nicht von genau vergleichbaren Gruppen stammten, bedarf es noch weiterer Untersuchungen, um diese Resultate zu bestätigen.

Kurze Zusammenfassung

Mit hoher Wahrscheinlichkeit, nach Berichten vor allem in der britischen Literatur, ist Scopolamin in Dosen von 0,6 - 1,2 mg das wirksamste Mittel gegen die Bewegungskrankheit. Die Wirkung von Scopolamin nimmt aber ab,

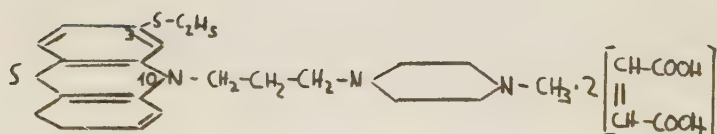
wenn es länger verabreicht wird, weil die Nebenerscheinungen zu stark werden. Bei Einzeldosen sind letztere unbedeutend.

Obwohl weniger wirksam als Scopolamin haben die Antihistaminika einen größeren Anwendungsbereich in der Behandlung aller Formen von Bewegungskrankheiten. Ausgenommen für außergewöhnliche Situationen bleiben sie die Mittel der Wahl. Größere klinische Erfahrungen liegen vor bei der Anwendung von Marezin, Bonamin, Dramamin und Phenergan. Welches Mittel davon das Beste ist, läßt sich schwer sagen. Individuelle Bevorzugung ist ein wichtiger Faktor in der Auswahl dieser Mittel.

Menadryl gibt Erleichterung bei Menière und anderen Formen von Schwindel.

Die Phenothiazine sind meist wirksamere Antiemetika als die Antihistamine. Die Nebenwirkungen sind aber auch meist größer. Der Gebrauch von Tranquillizern und Sedativa beschränkt sich im allgemeinen auf die Behandlung eines akuten Anfalls, während der prophylaktische Wert, außer eventuell bei Doriden und Miltaun, noch nicht gesichert ist.

DIE FIRMA SANDOZ AG ENTWICKELTE EIN NEUES PRÄPARAT GEGEN SCHWINDEL UND ERBRECHEN, SYSTEMATISCHE ABWANDUNG DER SUBSTITUENTEN IN STELLUNG 3 UND 10 DES PHENOTHIAZINRINGGERÜSTES FÜHRTE ZUM THIETHYLPERAZIN, MIT DER HANDELSBEZEICHNUNG TORECAN



3-Aethyl-mercapto-10-(3'-(1''-methyl-piperzyl-4')-propyl-1')-penothiazin

CERLETTI, STREIT und TAESCHLER untersuchten die Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und der brechhemmenden Wirkung einer Reihe von Phenothiazinderivaten. Weiterhin prüften sie, ob sich die brechhemmende Wirkung eines Mittels vom sedativen und kataleptischen Effekt abtrennen lassen würde. Sie stellten fest, daß eine Substitution in Stellung 3 des Phenothiazingerüsts mit Thioaethyl zu einer wesentlich stärkeren und insbesondere auch selektiveren brechhemmenden Wirkung führt als eine entsprechende Substitution mit Chlor, Methoxy, Thiomethyl oder Thioisopropyl. Diese Kontrolle wurde mit Mitteln verschiedener Seitenkette in Stellung 10 bestätigt. Mit einer 2. Reihe von Verbindungen wurde die optimale Seitenkette in Stellung 10 festgelegt, wobei die beiderseits substituierten Piperazine sich am überlegensten erwiesen. Dadurch war nun bewiesen, daß durch geeignete Substitution am Ringgerüst der Phenothiazinderivate sich die einzelnen Wirkungen der Phenothiazine selektiv herausstellen lassen. Als das beste Mittel hatte sich das Thiethylperazin erwiesen.

Dieses Präparat unterzog man nun weiteren Prüfungen. Es wurde die brechhemmende Wirkung auf eine Vielzahl von verschiedenen Brechformen untersucht. Wichtig war der Antagonismus gegenüber zwei Gruppen von Mitteln, die Erbrechen erzeugen.

Gruppe A waren Stoffe, die durch Beeinflussung der Chemorezeptive-Trigger-Zone indirekt auf das Brechzentrum wirkten, z.B. Apomorphin, Hydergin, Morphin. Dabei stellte sich heraus, daß das Erbrechen nach Apomorphin und Hydergin stärker gehemmt wird als das nach Morphin. Gruppe B waren Mittel, die direkt auf das Brechzentrum via vagale Afferenzen wirkten, z.B. Kupfersulfat per os. Auch diese Art des Erbrechens wird durch nur wenig höhere Dosen unterdrückt.

Verschiedene andere Brecharten, deren Mechanismus nicht genau geklärt ist, werden ebenfalls durch ähnliche Dosen Thiethylperazin gehemmt.

Die Wirkung von Thiethylperazin ist also komplexer Natur. Es greift an mehreren Stellen in den Brechmechanismus ein. Wichtig sind die Beeinflussung sowohl der Chemorezeptive-Trigger-Zone und des eigentlichen Brechzentrums.

Diese Ergebnisse im Tierexperiment wurden durch zahlreiche klinische Untersuchungen bestätigt.

BROWNE und SPARKS erprobten Thiethylperazin an einem gemischten Krankengut. Erbrechen, das bei gastro-intestinalen Erkrankungen auftrat, sistierte meistens nach kurzer Behandlungszeit. Selbst schwerstes urämisches Erbrechen konnte beeinflußt werden. Bei Schwangerschaftserbrechen wurde in einem hohen Prozentsatz, häufig schon in den ersten Tagen eine rasche Besserung erzielt. Die Wirkung auf das post-operative Erbrechen wurde mit einem Vergleichsantiemetikum und einem Placebo durchgeführt. Bei Placebo-Gaben trat bei 26 % der Patienten Erbrechen auf, beim Vergleichsantiemetikum bei 16,9 % und bei Thiethylperazin nur bei 8,4 %.

BRUGGISSER verabreichte das Medikament bei 81 Patienten mit Erbrechen verschiedenster Genese. Ausgezeichnete Besserung wurde erzielt bei Urämie, medikamentös induziertem Erbrechen durch herzwirksame Glykoside, PAS-Infusionen und Cytostatika. Wahrscheinlich beeinflussen diese Medikamente und Toxine die Trigger-Zone. Ebenfalls sehr gute Erfolge wurden bei Patienten erzielt, bei denen durch krankhafte Prozesse im Bereich des Magen-Darm-Kanals eine direkte Reizung des Brechzentrums angenommen werden kann. Diese Gruppe umfaßt Gastroenteritiden, Patienten mit Ileus, Neoplasmen und Patienten mit einem hepato-renalen Syndrom. Nebenerscheinungen wurden keine beobachtet.

COX und COLLINS behandelten 104 Patienten. Die normale Dosis betrug 10 mg, angewendet als Tabletten, Suppositorium oder durch intramuskuläre Injektion. Auch sie verzeichneten gute Wirkungen bei allen Formen des Erbrechens, vor allem auch bei post-operativem Erbrechen, bei Carcinompatienten und bei gastro-intestinalen Erkrankungen. Nur in zwei Fällen trat Müdigkeit als Nebenerscheinung auf. Keine Leberschädigung oder Veränderung

des Blutbildes wurden beobachtet.

BRIZZER und GIBSON führten 1962 weitere Tieruntersuchungen durch. Bei Hunden wurde durch Rotation in einem speziellen Apparat Bewegungskrankheit mit Erbrechen hervorgerufen. Erbrechen trat bei 87 % auf.

Durch i. v. Injektion von 0,3 mg pro kg konnte bei allen Tieren das Erbrechen gehemmt werden. Bei Dosen von 0,15 mg pro kg trat noch in 20 % Erbrechen auf. Nach Kupfersulfatgaben erbrachen 83 % der Hunde. Durch 0,3 mg pro kg i. v. wurde in allen Fällen das Erbrechen unterbunden. Bei 0,15 mg pro kg wurde es auf 30 % reduziert. Bei Katzen war die Wirkung weniger deutlich.

KOLODNY führte 1964 eine Doppelblindstudie mit Thiethylperazin an 208 Patienten durch. Aufhören des Erbrechens nach parenteraler Applikation galt als Kriterium. Vollständiges Sistieren des Erbrechens wurde in 73,9 % beobachtet, bei Placebogaben nur in 19,8 %.

Speziell das post-operative Erbrechen nach Anwendung von Thiethylperazin beschäftigte zahlreiche Untersucher.

PADDOCK führte 1964 eine Doppelblindversuchsserie an 438 Patienten mit Dosen von 20 mg und 30 mg durch. Die Menge von 20 mg hat sich dabei als statistisch wirksam erwiesen. Eine Erhöhung der Dosis hat nicht zur Verminderung der Krankheitserscheinungen beigetragen. Es läßt sich vermuten, daß es eine optimale Dosis gibt. Die Nebenerscheinungen waren unerheblich. Bei 20 mg eine leichte Erhöhung des Blutdrucks und bei 30 mg eine Blutdrucksenkung. Die weiteren Untersuchungen bestätigen diese Ergebnisse.

Auch über die Behandlung des Bestrahlungssyndroms liegen sehr positive Ergebnisse vor.

COOPMANS DE YOLDI und A. LATTUADA behandelten 65 Patientinnen, die wegen Mammaneoplasmen total mastektomiert und anschließend bestrahlt wurden.

Bei 18 Pat. mit Cephalaea verschwand diese bei 16 und blieb bei 2 unverändert.

61 Pat. litten unter Appetitlosigkeit, welche bei 38 einige Tage nach Behandlungsbeginn vollständig behoben war.

Erbrechen, das bei 32 Pat. auftrat, verschwand bei 25, besserte sich bei 2 und blieb in 5 Fällen unverändert.

Auch Nausea und Diarrhoe wurden deutlich beeinflußt.

Aus diesen Ergebnissen geht hervor, daß Thiethylperazin außer der antiemetischen Wirkung noch komplex auf die Funktionen des Organismus eingreift. Es wird deshalb bei der Behandlung des Strahlensyndroms nicht nur als symptomatisches Heilmittel angesehen.

Auf zwei wichtige Wirkungen weisen die Verfasser hin:

1. Blockierung der wärmeregulierenden diencephalen Zentren. Es resultiert

daraus eine Reduktion des Stoffwechsels und im besonderen des Sauerstoffverbrauchs. Dabei entsteht eine Gewebshypoxie, wodurch der Widerstand gegenüber der Strahlenwirkung vermehrt wird. Der Sauerstoff des Milieus begünstigt die Bildung der aktiven oxydierenden Produkte, wie OH, HO₂, H₂O₂.

2. Ganglien-blockierende Wirkung sowohl auf den Sympathikus wie auf den Parasympathikus, mit daraus resultierender Antischockwirkung. Überschießende Reaktionen auf starke Reize werden vermieden.

Die Arbeit von CASTELLIANO sei noch stellvertretend für weitere andere genannt.

Von 50 Fällen mit Kobaltbestrahlung erhielten 15 als Kontrolle kein Antiemetikum. Bei 5 Fällen trat Erbrechen auf. 15 Fälle erhielten beim Auftreten von Erbrechen und Übelkeit 2 x tgl. ein Suppositorium, dann während je zwei Tagen 2 x tgl. ein Dragee. Wirkung bei 3 Fällen sehr gut, 7 gut, 3 mäßig und bei 2 besonders desolaten Fällen null. 20 Pat. erhielten Thiethylperazin prophylaktisch. Das Ergebnis war gut bei 18, null bei 2 Fällen.

Bei 12 Tumorkranken, die mit Röntgentiefbestrahlung behandelt wurden, war die Therapie bei 8 Fällen sehr gut, gut bei 4.

Auch bei Hyperemesis gravidarum wurde in einem hohen Prozentsatz, häufig schon in den ersten Tagen eine rasche Besserung erzielt. In ausgedehnten Untersuchungsreihen konnte eine teratogene Wirkung der Substanz ausgeschlossen werden.

Die Arbeit von ALWYN soll kurz beschrieben werden:

Er behandelte 50 Schwangere, die mindestens 3 x tgl. erbrechen mußten und die auf ein anderes Antiemetikum nicht angesprochen hatten oder wegen der Schwere des Erbrechens hospitalisiert waren (14 Fälle). Sie erhielten Thiethylperazin oral oder i.m. Durchschnittliche Dosierung: 3 x 10 mg pro die, einige Frauen bekamen für kurze Zeit 3 x 20 mg pro die.

Die Wirkung war sehr gut bei 39 Frauen (78 %), gut bei 4 (8 %), mäßig bei 3 (6 %); Erbrechen unbeeinflusst bei 4 Frauen (8 %). Nebenwirkungen: 11mal Unruhe oder Schlaflosigkeit, 2mal extrapyramidale Störungen (beide bei einer Dosierung von 3mal 20 mg pro die).

Medikamentös bedingtes Erbrechen, die Auto-, Luft- und Seekrankheit, sowie Übelkeit und Erbrechen bei Schädeltraumen sprachen auf Thiethylperazin ebenfalls gut an. Dabei zeigte sich das Medikament anderen Antiemetika oft überlegen.

Insgesamt bestehen Publikationen von über 7 000 Patienten, die Erbrechen verschiedenster Genese hatten. Bei 74 % des Krankengutes wurden die Beschwerden völlig beseitigt, während bei 17 % eine erhebliche Minderung von Übelkeit und Erbrechen eintrat.

Weit weniger Untersuchungen sind vorhanden, die sich mit der Wirkung von

Thiethylperazin auf den Schwindel verschiedenster Ursache beschäftigten. Hier ist es oft recht schwierig, eine wissenschaftlich exakte Studie, z.B. mit einem Doppelblindversuch, durchzuführen. Bei hoch akuten Schwindelfällen läßt es sich nicht verantworten, die Patienten mit Placebos zu behandeln. Weiterhin ist bei akutem Schwindel die Beurteilung des Medikamentenerfolges nicht einfach, da solche Anfälle oft schnell auch ohne Behandlung vorübergehen. Die Wirksamkeit des Medikamentes muß daher vor allem nach jenen Fällen beurteilt werden, bei welchen Schwindelzustände längere Zeit gedauert haben.

1962 wendete LUMIO das Medikament bei 72 Patienten an. Die Schwindelzustände verschwanden während der Behandlung völlig bei 44 Patienten (61 %) und wurden bei 23 Patienten erheblich vermindert. Die restlichen 5 stellten eine Verstärkung des Schwindels während der Therapie und Erleichterung nach Absetzen des Mittels fest. Das Krankengut war gemischt: 10 Menière-Fälle, 4 mit Encephalopathia post-traumatika, 3 mit Neuronitis vestibularis. Den Hauptanteil der Versuchsgruppe bildeten die Fälle, bei denen die eigentliche Ursache des Schwindels unabgeklärt blieb, deren Diagnose also nur Vertigo hieß, insgesamt waren dies 51 Patienten.

Die bisher größte Gruppe, nämlich 535 Kranke mit Schwindelerscheinungen verschiedenster Genese behandelte W. RUBIN. Die Ergebnisse waren bei 289 Patienten ausgezeichnet und gut bei 113 Patienten. Bei 133 Patienten trat keine Besserung auf.

Über den Erfolg bei der Behandlung des Menière-Syndroms bestehen unterschiedliche Ansichten:

APPAIX A., SCOLARI R., CHAUVET P., berichten von nur vorübergehender Erleichterung oder gar von glatten Versagern. Die Gesamtzahl dieser Fälle beträgt allerdings nur zwölf.

Zu einem positiven Ergebnis kamen DE VITA, LAURINI T., RIZZI N., GROCE G., SIMONCELLI C., TRIVELLA G., F.H. KREUZBAUER und G. HARRER. KREUZBAUER z.B. behandelte 16 Menière-Fälle. Bei 10 war die Wirkung sehr gut, bei 6 gut. Im Anfall wurde Torecan vorzugsweise intravenös verabreicht, und zwar je nach der Schwere des Anfalles bis zu zwei Ampullen als Einzeldosis. Dabei war eine deutliche Verkürzung der Anfallsdauer und eine fast sofort eintretende subjektive Erleichterung festzustellen.

KWIATKOWSKA-ZADECKA A. behandelte 30 Menière-Patienten (20 mit einseitigem Syndrom und 10 mit beidseitigem). Bei allen Patienten, auch bei denen mit sehr schweren Krankheitsbildern, besserte Torecan Schwindel, Übelkeit und Erbrechen, außerdem Schwerhörigkeit und Ohrensausen. Der Rombergsche Stehversuch, der vor der Behandlung bei allen Patienten positiv war, wurde bei allen negativ. In 28 Fällen war die Dauer des Nystagmus (Kalorimetrische Versuche) nach Torecan deutlich verkürzt. Die Zahl der Ausschläge kehrte zu normalen

Werten zurück.

Bei der Behandlung der durch Schädeltraumata entstandenen Schwindelercheinungen wurden ebenfalls gute Erfahrungen gesammelt. CHAUVET, APPAIX, SCOLARI, DE VITA, RIZZI, DIAMANT, CROCE, SIMONCELLI berichten durchweg über gute Erfolge, vor allem bei frischen Schädeltraumen.

Weitere ausgezeichnete Ergebnisse werden bei Schwindel infolge Arteriosklerose, beim Halswirbelsäulensyndrom, bei Schwindel im Verlauf einer Röntgen- Radiumbehandlung berichtet, auch der medikamentös und toxisch bedingte sprach prompt auf Torecan an. Ebenso war der operativ ausgelöste Schwindel nach Labyrinthöffnung der Torecanbehandlung zugänglich.

Die Behandlung versagte meist bei der Caissonkrankheit und nach Radikaloperationen bei chronischer, eitriger Mastoiditis.

Die Besserung beziehungsweise Heilung tritt praktisch immer in den ersten Behandlungstagen ein. Ist dies nicht der Fall, so ist eine Fortsetzung der Therapie meist aussichtslos.

G. HARRER beurteilt die Erfolge der Therapie zwar nicht ganz so günstig wie die der Behandlung des Erbrechens, aber im Vergleich mit anderen Antivertiginosa sehr zufriedenstellend. Die Wirkung war nach der Erfahrung des Autors um so besser, je mehr der Schwindel den Charakter eines Vestibularisschwindels aufwies, und um so schlechter, je mehr die Erscheinungen einem vasomotorischen, ohnmachtsähnlichen Schwindel entsprachen.

Aus den bisher publizierten Erfahrungen ist zu entnehmen, daß bei 81 % der Patienten Thiethylperazin den Schwindel vollkommen beseitigte oder wesentlich besserte.

Nach Isotopenuntersuchungen (ZEHNDER und Mitarbeiter) wird Torecan zum größten Teil durch die Galle ausgeschieden, der Hauptanteil erscheint in der Faeces. Untersuchungen von GUTH und Mitarbeitern über die Verteilung des Torecan im Hundehirn ergaben, daß sich das Mittel vor allem im Kleinhirn ansammelt, und daß das Verhältnis der im Hypothalamus und Kleinhirn gefundenen Mengen beim Torecan 1 : 240, beim Chlorpromazin hingegen 150 : 20 beträgt. Auch SPARKS, BROWNE und FERRANS fanden mittels der Fluoreszenzmethode eine besonders hohe Torecankonzentration im Kleinhirn. Die wichtige Rolle der cerebellaren Zentren (Lobus paramedianus-Flocculus-Nodus) bei der Aufrechterhaltung des vestibulären Tonusgleichgewichtes darf heute auf Grund der experimentellen Arbeiten von FERNANDEZ und LINDSAY (1960) als gesichert erachtet werden. Das Cerebellum muß deshalb als möglicher Angriffspunkt des Thiethylperazins an erster Stelle in Betracht gezogen werden.

Die Berichte über die Prüfung antivertiginöser Medikamente beruhen in der Mehrzahl der Fälle auf der Auswertung subjektiver Angaben der Versuchspersonen.

sonen. Störungen des Gleichgewichtes sind aber oft verbunden mit dem Nystagmus der Augen. Tritt dieser spontan in Erscheinung, d.h. ohne direkte Reizung der peripheren Sinnesendstellen, so sprechen wir von einem vestibulären Spontanstagmus. Es handelt sich dabei um die Folge einer Störung des sogenannten zentralen vestibulären Tonusgleichgewichtes. Die Ursache ist in einer Störung der vestibulären Afferenzen zu suchen, welche sowohl peripher als auch zentral gelegen sein kann. Der Nystagmus schlägt dabei mit der raschen Komponente in Richtung der tonusüberwiegenden Seite.

Manchmal wird der Nystagmus erst durch provokative Maßnahmen hervorgerufen, zum Beispiel durch eine passive Torsion der Halswirbelsäule, durch eine rasche Änderung der Kopfstellung oder durch einen Lagewechsel. Die Ursache dieses Nystagmus, der stets als Symptom einer Gleichgewichtsstörung zu werten ist, kann sowohl peripher als auch zentral liegen.

Nach Anwendung eines Antivertiginosums ist das Verschwinden dieser Nystagmusarten oft gleichbedeutend mit dem Verschwinden des Schwindels. Das Labyrinth kann nun auch experimentell geprüft werden. Darunter versteht man die rotatorische, die thermische, sowie die galvanische Reizung des Gleichgewichtsapparates. Der objektive Gradmesser einer experimentell ausgelösten Labyrinthreaktion ist ebenfalls der Nystagmus. Dieser Nystagmus kann nun exakt mit Hilfe der Nystagmographie, das heißt der Registrierung der Augenbewegungen objektiv erfaßt werden. Es kann die Dauer des Nystagmus, Frequenz, Amplitude, die Winkelgeschwindigkeit und Beschleunigung der langsamen Phase eines einzelnen Nystagmusschlages gemessen werden. TOROK, PFALTZ und RICHTER entwickelten die photoelektrische Nystagmographie. Sie beruht auf der photoelektrischen Messung der Lichtintensitätsänderung, welche im Bereich der Iris und Sklera durch Augenbewegungen hervorgerufen werden.

Bei der rotatorischen Labyrinthprüfung handelt es sich um eine binaurale Stimulationsmethode, bei der das Endorgan beider horizontaler Bogengänge durch Winkelbeschleunigung oder -verzögerung adäquat gereizt wird. Durch die technische Entwicklung elektronisch gesteuerter Rotationsaggregate (Drehstuhl von HALLPIKE, MONTANDON und TÖNNIES) ist es heute möglich, exakte Untersuchungen auch mittels niedriger Reizwerte durchzuführen. Der Vorteil der rotatorischen Labyrinthprüfung liegt in der Verwendung physikalisch genau meßbarer Reizstärken. Der Nachteil der Methode besteht darin, daß stets beide Labyrinth zusammen reagieren und eine seitengesetzte Untersuchung der horizontalen Bogengänge nicht möglich ist.

Daher eignet sich die rotatorische Labyrinthprüfung mit Nystagmographie vor allem für Untersuchungen, welche den objektiven Nachweis erbringen sollen, ob ein Pharmakon am vestibulären System angreift oder nicht.

PFALTZ und Mitarbeiter untersuchten mit dieser Methode die Wirksamkeit von

Thiethylperazin. Im Doppelblindversuch wurden einerseits gesunde Versuchspersonen, andererseits Patienten, die unter einer genau abgeklärten Gleichgewichtsstörung litten, wiederholt mittels schwellennaher und überschwelliger Akzeleration und Dezeleration unter nystagmographischer Kontrolle geprüft. Dabei stellten sie fest, daß das zentrale Tonusgleichgewicht einer gesunden Versuchsperson durch Torecan nicht beeinflußt wird. Torecan soll beim Gesunden weder die Nystagmusschwelle erhöhen, noch die Nystagmusamplitude und -frequenz senken.

Dies bedeutet, daß das normal funktionierende Gleichgewichtsorgan nicht auf diesen Phenothiazinabkömmling reagieren soll. Patienten mit einer manifesten Gleichgewichtsstörung weisen hingegen fast ausnahmslos eine Störung des zentralen vestibulären Tonusgleichgewichtes auf. Diese Tonusdifferenz wird durch Torecan ausgeglichen, nicht aber durch Placebo.

Nach W. RUBIN hemmt Torecan statistisch signifikant den mechanisch ausgelösten Nystagmus bei normalen Versuchspersonen und bei Patienten mit peripheren vestibulären Funktionsstörungen. Bei Patienten mit zentralen vestibulären Funktionsstörungen wurde durch Torecan der induzierte Nystagmus nicht deutlich vermindert, diese Tatsache kann sich eventuell bei der Differentialdiagnose des Schwindels nützlich erweisen.

DE VITA sah bei allen Patienten nach Behandlung eine Verkürzung der Amplitude und der Gesamtdauer des Nystagmus. Zum selben Ergebnis kamen nach oraler Medikation CROCE und SIMONCELLI.

UNTERSUCHUNG DER WIRKUNG VON THIETHYLPERAZIN AUF DEN OPTOKINETISCHEN UND ROTATORISCH IM DREH- STUHL ERZEUGTEN NYSTAGMUS BEI NORMALEN VERSUCHS- PERSONEN UND BEI PATIENTEN MIT SCHWINDELERSCHEI- NUNGEN MIT HILFE DER ELEKTRONYSTAGMOGRAPHIE

Methodik:

Benutzt wurde der Drehstuhl von Tönnies. Ein elektronisch gesteuerter Apparat mit variabler Antriebsgeschwindigkeit und elektrischer Beschleunigungsmessung. Mit diesem Drehstuhl ist es möglich die Andrehung für das Labyrinth unerschwerlich zu machen, so daß die Versuchsperson die Rotation selbst nicht bemerkt und nur durch zusätzliche Reize wie Luftzug oder Geräusche (z.B. Ticken des Zeitschreibers) darauf aufmerksam gemacht wird.

Zur Messung der horizontalen Augenbewegungen sind bitemporal am Auge Silberelektroden angelegt, die mit einem Gummiband am Kopf befestigt sind. Der Kontakt mit der Haut wird durch eine Elektrolytpaste hergestellt. Die Zuleitungen gehen in einen Vorverstärker auf der Drehscheibe, von diesem werden die verstärkten Potentiale über ein Schleifringssystem zu dem Durchschreiber nach Schwarzer geleitet.

Die Methode der elektrischen Ableitung beruht darauf, daß die Augen durch Negativität der Retina gegen die positive Cornea einer rotierenden Dipol darstellen. Jede Augenbewegung muß daher in der Umgebung ein verändertes elektrisches Feld hervorrufen mit positivem Ausschlag, wenn das Auge in Richtung der Elektrode blickt, d.h. die Cornea näher liegt, mit negativem Ausschlag, wenn das Auge von der Elektrode wegblickt, d.h. die Retina näher liegt. Leitet man beiderseits temporal von den Augen ab, so summieren sich die beiden Potentiale, da die Augen koordiniert werden, d.h. beim Blick nach links wendet sich die Retina von der linken Elektrode ab und der rechten Elektrode zu.

Ein Vorteil dieser elektrischen Ableitung ist die Registrierungsmöglichkeit bei geschlossenen Augen, so daß der Einfluß der Fixation auf den labyrinthären Nystagmus leicht ausgeschlossen werden kann. Dieses Potential ist nicht abhängig von der Belichtung des Auges. Die Änderung der Augenpotentiale durch Belichtung sind so klein, daß sie für die Nystagmusregistrierung vernachlässigt werden können. Mit dieser Methode können die Blickwinkel bis auf ein oder zwei Grad exakt ausgewertet werden.

Die Potentialverschiebungen der Retina sind dem Blickwinkel praktisch proportional.

Versuchsgang:

Die Stärke der individuell variierenden Größe der elektrischen Effekte wird so eingestellt, daß 10 Grad Blickwinkel eine Amplitude von 10 mm ergeben.

Dann werden die Spontanerscheinungen bei offenen und geschlossenen Augen geprüft.

Drittens erfolgen Führungsbewegungen maximal nach rechts und links.

Anschließend wird der horizontale optokinetische Nystagmus durch ein optisches Projektionsgerät ausgelöst, das schwarzweiße Streifen auf eine gebogene Projektionsfläche wirft, die mit einer Geschwindigkeit von 60 Grad pro Sek. um die Versuchsperson rotieren. Für die Drehprüfung wird die Versuchsperson bei geschlossenen Augen auf dem Drehstuhl mit $1^\circ/\text{sec}^2$ beschleunigt. Nachdem die Geschwindigkeit von $90^\circ/\text{sec}$ erreicht ist wird der Drehstuhl abgestoppt und der postretatorische Nystagmus registriert.

In den Bogengängen dreht sich die Endolympe weiter und verschiebt die Cupula über dem Sinnesepithel. Hierdurch entsteht eine Entladung der Rezeptoren, die allmählich abklingt und den Drehnystagmus hervorruft.

Der erste postretatorische Nystagmus (Post I) schlägt entgegen der Drehrichtung und ist Folge dieses peripheren Labyrinthreizes. Nach seinem Abklingen entsteht eine kurze Pause, dann beginnt der zweite postretatorische Nystagmus (Post II) mit kleiner Amplitude in der Drehrichtung. Dieses ist eine zentrale Nachwirkung des peripheren Reizes. Bei der Drehbeschleunigung wird das Labyrinth der Drehseite mehr gereizt als das kontralaterale, weil der ampullopetale Strom im Bogengang wirkungsvoller ist. Beim Verzögerungsreiz des Abstoppens wird vorwiegend das der Drehrichtung kontralaterale Labyrinth gereizt.

Torecan wurde stets intravenös angewendet. Es stand in einer Dosis von 6,5 mg Wirksubstanz zur Verfügung, enthalten in 10 mg Dimaleat.

Versuche:

I) Bei 10 gesunden Versuchspersonen leitete man an zwei aufeinanderfolgenden Tagen zur selben Zeit ab. An einem dritten Tag wurde wiederum zur selben Zeit, 25 Minuten nach Anwendung von Torecan, die Drehung durchgeführt. Durch die Messung jeweils zur selben Stunde, an aufeinanderfolgenden Tagen, sollte die tageszeitliche Schwankung ausgeschaltet werden. Eine weitere Ver-

minderung der individuellen Schwankungsbreite erzielte man dadurch, daß von den Meßergebnissen der ersten beiden Tage jeweils die Mittelwerte errechnet wurden, und diese verglich man dann mit denen nach Torecaninjektion.

II) 10 weitere gesunde Versuchspersonen wurden je dreimal an einem Tag untersucht, einmal vor Anwendung von Torecan, dann 25 Minuten nach Injektion des Präparates und schließlich noch nach 2,5 Stunden. Bei dieser zweiten Gruppe kam es einmal darauf an festzustellen, wie stark die Wirkung noch nach 2,5 Stunden war. Weiterhin sollte durch das verschiedene Vorgehen in Gruppe I und II geklärt werden, ob daraus differierende Ergebnisse resultierten.

III) 10 Patienten mit Schwindel verschiedenster Genese wurden ebenfalls vor Injektion gedreht und 25 Minuten und 2,5 Stunden nach Applikation des Mittels.

Das Krankengut setzt sich aus folgenden Fällen zusammen:

Hypertonie, Arteriosklerose, Mangel durchblutung	2 Fälle
Posttraumatischer Schwindel (alte Prozesse)	3 Fälle
Verdacht auf Systemerkrankung	2 Fälle
Menière-Syndrom	1 Fall
Hirnstammencephalitis (isolierter Befall des Vestibularis Kerngebietes)	1 Fall
Kleinhirnbrückenwinkeltumor	1 Fall

Gemessen wird:

1. Der Optokinetische Nystagmus links und rechts, dabei jeweils die maximale Winkelgeschwindigkeit der langsamen Phase des Nystagmus und die Zahl der Schläge pro Sekunde.
2. Beim Post I links und rechts wurden die maximale Winkelgeschwindigkeit, Dauer, Schlagzahl und die Gesamtamplitude erfaßt. Zur Messung der Gesamtamplitude summiert man die rasche Phase des Nystagmus einer Richtung.
3. Beim Post II wurde Schlagzahl und Dauer ausgewertet. Schließlich wurde noch der Abstand zwischen Post I und Post II kontrolliert.

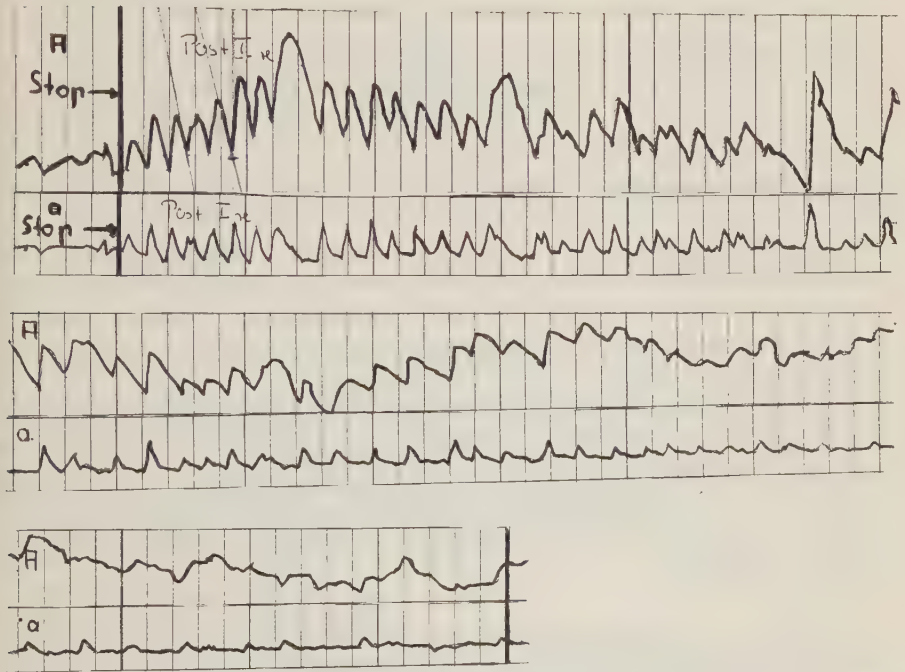
Ergebnisse:

Die Wirkung von Torecan war im Nystagmogramm stets deutlich erkennbar. Ein typisches Beispiel sei hier dargestellt.

Es handelt sich um eine 24jährige gesunde Versuchsperson. Gezeigt wird der postrotatorische Nystagmus I rechts. Der Stopp erfolgte bei einer Geschwindigkeit von 90 Grad pro Sekunde, bei einer Linksdrehung.

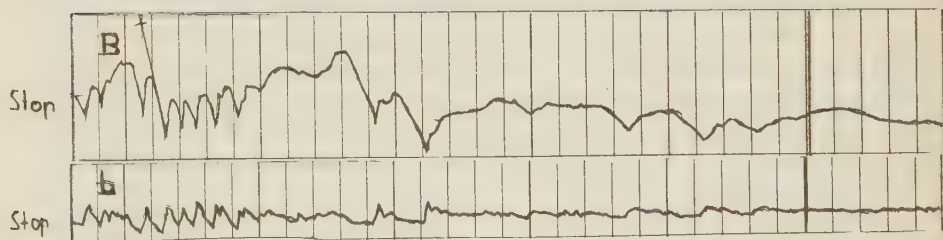
Die Kurven Groß-A und Klein-a stammen von derselben Ableitung. A ist mit langer Zeitkonstanten und a mit kurzer Zeitkonstanten gemessen.

Die Kurven zeigen den normalen Nystagmus vor Injektion des Medikamentes.



Es ergibt sich für Post I re.: Dauer 34 Sec., Schläge 64,
max. Winkelgeschw. 60, Gesamtpl. 44 cm

Bei derselben Versuchsperson wird nun nochmals der Post I re. gezeigt. Diesmal 25 Minuten nach Injektion des Mittels.



Es resultieren folgende Werte: Dauer 10 Sek., Schläge 14
max. Winkelgeschw. 84, Gesamtampl. 11 cm

Außer der Winkelgeschwindigkeit sind sämtliche Werte nach der Injektion deutlich vermindert.

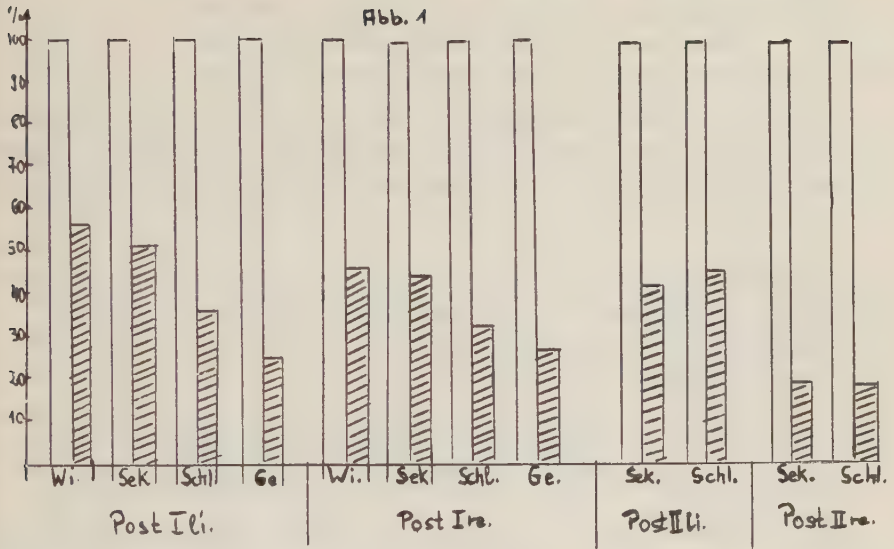
Die Auswertung der Ergebnisse in Gruppe I und II zeigt folgendes: Die individuelle Schwankungsbreite war nicht so stark, daß wesentliche Unterschiede der beiden Leermessungen der Gruppe I (an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) auftraten. Dies ist eventuell darauf zurückzuführen, daß die Ableitung immer genau zur selben Tageszeit erfolgte.

Addiert man jeweils die Mittelwerte der Gruppe I und die Leerwerte der Gruppe II und vergleicht diese miteinander, so erkennt man teilweise recht große Differenzen. Dauer, Schlagzahl, Gesamtamplitude sind bei Gruppe II ca. 25 % niedriger, wogegen die Winkelgeschwindigkeit um etwa den gleichen Betrag höher liegt. Die Unterschiede lassen sich wahrscheinlich auf eine zufällige einseitige Gruppierung zurückführen.

Der optokinetische Nystagmus wurde durch Torecan nicht beeinflusst. Weder die maximale Winkelgeschwindigkeit, noch die Schlagzahl pro Sekunde zeigten vor und nach der Injektion einen signifikanten Unterschied.

In sechs Fällen verschwand der postrotatorische Nystagmus bei Gruppe I und II vollständig.

Faßt man die Ergebnisse bei 20 normalen Versuchspersonen zusammen, erhält man folgendes Schaubild:



Aufgezeichnet wurden von dem postrotatorischen Nystagmus I links und rechts jeweils die Winkelgeschwindigkeit (Wi.), Zeitdauer (Sek.), Schlagzahl (Schl.) und die Gesamtamplitude (Ge.), außerdem Schlagzahl und Zeitdauer des postrotatorischen Nystagmus II. Die Werte vor Injektion entsprechen jeweils 100 %. Die Ergebnisse 25 Minuten nach Injektion wurden dann auf die entsprechende Prozentzahl umgerechnet und in ein Schaubild eingetragen.

Aus der Abbildung ergibt sich, daß die Werte sowohl in Post I links und Post I rechts etwa gleichmäßig absinken. Zwischen Links- und Rechtsdrehung ergeben sich also keine Unterschiede.

Die Differenz zwischen Post II links und Post II rechts dürfte aus der geringen Anzahl der Messungen herrühren. Insgesamt wurde er je 15mal registriert.

Beim Post II links war der Nystagmus nach Injektion bei 2 Personen erheblich erhöht.

Beim Post I wird die Gesamtamplitude am stärksten gehemmt. Sie beträgt etwa noch 25 % des Ausgangswertes. In aufsteigender Reihenfolge kommen dann Schlagzahl (ca. 33 %), Dauer (ca. 50 %) und Winkelgeschwindigkeit (ca. 55 %).

Zum Vergleich dieser Meßreihen wurde nun der t-Test benützt:

Für die Gesamtamplitude wurde ein t von 5,7 und 4,8 ermittelt.

Bei 20 Meßwerten erfolgt dabei aus der Tabelle ein $P < 0,001$.

Bei der Schlagzahl war $t = 6,8$ und $5,5$ damit $P < 0,001$

Dauer war $t = 4,1$ und $4,5$ damit $P < 0,001$

Max. Winkelgeschw. war $t = 3,6$ und $2,9$ damit $P > 0,001$

Die Unterschiede in der Gesamtamplitude, der Schlagzahl und der Dauer des Nystagmus vor und nach Injektion sind also auf die Wirkung von Torecan zurückzuführen. Der Unterschied der Winkelgeschwindigkeit ist nicht eindeutig gesichert.

Die Anwendung des t-Testes auf Post II bringt bei der Anzahl der Meßergebnisse noch keinen signifikanten Effekt. Es beruht darauf, daß die physiologische Schwankungsbreite der Einzelwerte zu groß ist. Die Werte reichen z.B. bei der Dauer von 10 Sekunden bis 260 Sekunden.

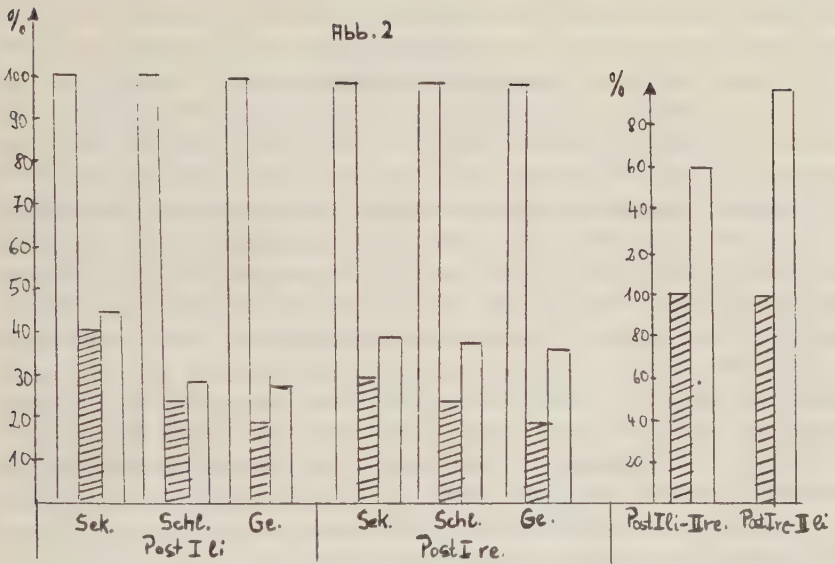
Faßt man die Werte von Post II rechts und links zusammen, (insgesamt sind es dann 30 Werte), dann ergibt der t-Test ebenfalls einen signifikanten Unterschied.

Nimmt man bei der Gruppe I bei 10 normalen Versuchspersonen die Mittelwerte aus den beiden ersten Messungen, um die individuelle Schwankungsbreite einzuschränken und vergleicht diese Ergebnisse mit denen nach Torecaninjektion, dann ergibt sich auch hier eine deutliche Wirkung. Geht man davon aus, daß Abfall der ursprünglichen Werte um mehr als ein Drittel genügt, so zeigt sich folgendes:

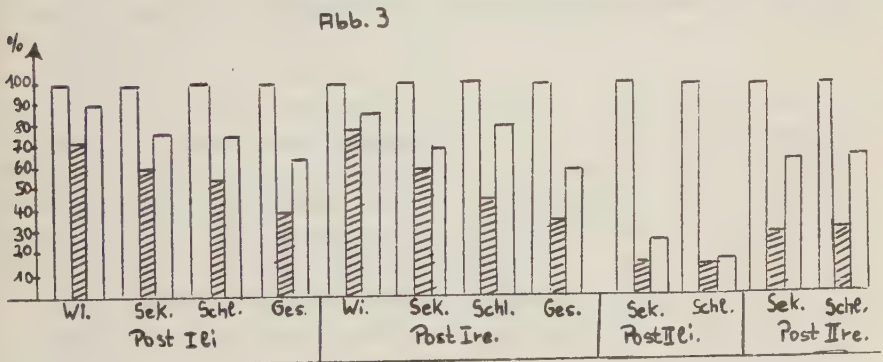
Die Gesamtamplitude ist in allen 10 Fällen sowohl li. und re. um mehr als ein Drittel abgesunken, die Schlagzahl 8 bzw. 7mal, Dauer und Winkelgeschwindigkeit je 4mal.

In einer weiteren Abbildung ist bei 10 Versuchspersonen der Gruppe II Dauer, Schlagzahl und Gesamtamplitude bei Post I links und rechts dargestellt und zwar vor Injektion und 25 Minuten und 2,5 Stunden nach Injektion.

Außerdem ist die Dauer zwischen Post I und Post II vor und 25 Minuten nach Injektion bei der Gesamtzahl der 20 normalen Versuchspersonen abgebildet.



Aus der Abbildung ergibt sich, daß nach 2,5 Stunden die Wirkung von Torecan im Durchschnitt um etwa 10 % nachgelassen hat.
Die Pause zwischen Post I und Post II ist deutlich verlängert.



In Abbildung 3 sind die Ergebnisse der Versuche bei 10 Patienten dargestellt. Es zeigt sich, daß im Prinzip die Veränderungen, die durch Torecan bedingt sind, die gleichen sind wie bei normalen Versuchspersonen. In absteigender Reihenfolge werden maximale Winkelgeschwindigkeit, Dauer, Schlagzahl und Gesamtamplitude beeinflußt. Es zeigt sich durch den Vergleich von Abbildung 2 und 3, daß die dämpfende Wirkung des Mittels bei normalen Versuchspersonen relativ größer ist als bei den Patienten. Die Werte für Patienten und Versuchspersonen (die letzteren stehen in Klammer) seien kurz angegeben; Rechts: Dauer 58 % (30 %), Schlagzahl 46 % (24 %), Gesamtamplitude 33 % (18 %). Links: Dauer 58 % (42 %), Schlagzahl 53 % (25 %), Gesamtamplitude 39 % (19 %). Außerdem läßt die Wirkung des Mittels etwas schneller bei den Patienten nach. Bei gesunden Versuchspersonen war es nach 2,5 Stunden etwa 10 %, bei den Patienten etwa 20 %!

Die unterschiedlichen Werte sind allerdings etwas trügerisch. Und es ist nicht unbedingt berechtigt weitreichende Schlüsse daraus zu ziehen, denn bei den Patienten sind die Absolutwerte für Schlagzahl, Dauer und Gesamtamplitude vor Torecaninjektion um ca. 20 % höher, d.h., die Erregungsstufe bei den Patienten mit Schwindel ist von vornherein höher.

Subjektive Angaben der Versuchspersonen gingen dahin, daß die Dauer und Stärke des Drehgefühls nach Torecan bedeutend geringer war und weniger Drehschwindel empfunden wurde. Bei drei Patienten, bei denen während der Drehung ohne Torecan Übelkeit und starker Schweißausbruch auftrat, gingen diese Symptome nach der Injektion völlig zurück.

Als Nebenwirkung trat vor allem bei den normalen Versuchspersonen etwa in einem Drittel der Fälle leichte Müdigkeit auf. Eine Versuchsperson (ein 27-jähriger Neger) schlief sogar nach Torecaninjektion während der Drehung ein, obwohl er sich zuvor normal frisch gefühlt hatte. Die Müdigkeit hielt mehrere Stunden an.

ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit werden zuerst Anatomie und Physiologie des optisch-vestibulären Systems dargestellt.

Dann wurde die Pathologie (soweit bis jetzt bekannt) von Schwindel und Erbrechen beschrieben.

Ausgehend von einer kurzen geschichtlichen Betrachtung der Entwicklung der Antiemetika und Antivertiginosa wurde dann versucht eine Zusammenstellung und Gegenüberstellung der heute üblichen Mittel gegen Schwindel und Erbrechen zu geben.

Im experimentellen Teil dieser Arbeit wurde die Wirkung von Thiethylperazin auf das optisch-vestibuläre System untersucht. Das sowohl antiemetisch als auch antivertiginös wirkende Mittel wurde von der Firma Sandoz entwickelt.

Eine Zusammenfassung der bisher veröffentlichten Ergebnisse sowohl tierexperimenteller und klinischer Untersuchungen über die Wirksamkeit und den Angriffspunkt dieses Mittels verschafft einen Überblick über den heutigen Stand der Erprobung.

Speziell befaßt sich dann die Arbeit mit der Frage der Wirksamkeit von Thiethylperazin auf den experimentell ausgelösten Nystagmus. Bei 20 normalen Versuchspersonen und bei 10 Patienten wurde ein optokinetischer und postrotatorischer Nystagmus ausgelöst. Der Vergleich der Meßkurven der Versuchspersonen die vor und 25 Minuten nach Injektion des Mittels erhalten wurden zeigt folgendes:

- a) Thiethylperazin hat auf den Optokinetischen Nystagmus keine Wirkung.
- b) Es beeinflusst den postrotatorischen Nystagmus I und II. Die statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse mit Hilfe des t-Testes ergibt eine einwandfrei gesicherte Wirkung von Thiethylperazin auf normale Versuchspersonen. Statistisch signifikant wurden Dauer, Schlagzahl und Gesamtamplitude vom postrotatorischen Nystagmus I erniedrigt, ebenso die Dauer und Schlagzahl pro Sekunde des postrotatorischen Nystagmus II.
- c) Ähnlich sind die Ergebnisse bei den 10 Patienten. In einer Abbildung wurde die prozentuale Änderung der erhaltenen Werte vor und nach Injektion dargestellt.

2,5 Stunden nach Injektion von Torecan ist die Wirksamkeit bei normalen Versuchspersonen um 10 % abgesunken.

Die Nebenwirkungen waren bis auf einen Fall unbedeutend.

LITERATURVERZEICHNIS

- BENNINGHOFF-GOERTTELER: Lehrbuch der Anatomie III. Band, 6. Auflage
Verlag Urban & Schwarzenberg.
- BODECHTEL, G.: Differentialdiagnose innerer Krankheiten. Neurologische
Krankheitsbilder. 2. Auflage (1963). Thieme Verlag.
- DRUG RESEARCH: Vol. 5, 1963. Birkenhäuserverlag Basel.
- EIGLER, G.: HNO-Krankheiten. 34. Auflage. Verlag Walter Gruyter & Co.
- HELLWEG, B.: Moderne Arzneimittel. 2. Auflage (1961). Wissenschaftliche
Verlagsgesellschaft Stuttgart.
- JUNG, R.: Handbuch der inneren Medizin. 4. Auflage, Bd. V. Nystagmo-
graphie.
- KUSCHINSKI, G.: Taschenbuch der modernen Arzneibehandlung. 3. Auflage.
Thieme Verlag.
- OHM, J.: Zur Tätigkeit des Augenmuskelsenders. 2 Bde. (1928/29).
Verlag Bottrop.
- OHM, J.: Die Mikroneurologie des Auges und seiner Bewegungen (1943).
Ferdinand Enke Verlag Stuttgart.
- OPPENHEIM, H.: Lehrbuch der Nervenkrankheiten. 1. Auflage (1894).
S. Karger, Berlin.
- VOSS-HERRLINGER: Taschenbuch der Anatomie. Band III, 11. Auflage.
Gustav Fischer Verlag.

Einzelarbeiten

- ALWYN, J. E. S.: Hyperemesis gravidarum and its management with Thiethylperazin. *Med. J. Aust.* 49/II: 339 (1962).
- AMOLS, W. and MERRIT, H. H.: Vomiting: Neural mechanisms and control by Chlorpromazine. *Neurology (Minneapolis)* 5, 645 - 653 (1955).
- APPAIX, A.: Torecan in der Otorhinolaryngologie. *Sud. med. chir.* 99, 10 960 - 10 963 (1963).
- ARMY, NAVY, AIR FORCE MOTION SICKNESS TEAM: Evaluation of Drugs for Protection Against Motion Sickness Aboard Transport Ships. *J. A. M. A.* 160 : 755 (1956).
- AYD, F. J.: A Survey of Drug-Induced Extrapramidal Reaktionen. *J. A. M. A.* 175 : 1054 (1961).
- BELLVILLE, J. W., BROSS, J. D. J. and HOWLAND, W. S.: Method for Clinical Evaluation of Antiemetic Agents. *Anesthesiology*, 20 : 753 (1959).
- BELLVILLE, J. W., BROSS, J. D. J. and HOWLAND, W. S.: Antiemetic Efficacy of Cyclizine (Marezine) and Triflupromazine (Vesprin). *Anesthesiology* 20 : 761 (1959) - Postoperative Nausea and Vomiting, Antiemetic Efficacy of Trimethobenzamide and Perphenazine, *Clin. Pharmacol. and Therap.* 1 : 590 (1960) - Fluphenazin (Prolixin) and Comparison With Triflupromazine (Vesprin) and Cyclizine (Marezine) *J. A. M. A.* 172 : 1488 (1960).
- BELLVILLE, J. W.: Antiemetic Agents. *Drug Research* (1964).
- BENKENDORF, L.: Über die Behandlung der Seekrankheit. *Deutsch. Med. Wschr.* 78, 12 : 393 - 395 (1953).
- BERGMAN, P. S.: Nathanson, M. and Bender, M. B.: Electrical Recordings of Normal and Abnormal Eye Movements Modified by Drugs. *Arch. of Neur.* 67 : 357 - 374 (1952).
- BERNEY, J.: Les relations vestibulo-végétatives et leur rôle dans les cinétoses. *Confin. neurol.* 20 : 219 - 225 (1960).
- BICKERMAN, H. A.: The Choice of Drugs for Disturbances in Equilibrium. *Drug Research* (1964).
- BLOEMERTZ, C. B.: Narkose-Erbrechen. *Ärztliche Praxis* 4, 25 : 1 (1952).

- BOENNIGHAUS, H.G.: Die Beeinflussung des experimentell ausgelösten Nystagmus und Schwindel durch Vomex A. Zschr. Laryng. 11 : 558 - 564 (1952)
- BOISSIER, J.R.; PAGNY, J.: Etude pharmacologique d'une phénothiazine neuroleptique. Med. exp. (Basel) 6 : 320 (1962).
- BORISON, H.L.: Electrical Stimulation of the Central Nervous Mechanism for Vomiting in the Cat. Amer. J. Physiol. 155 : 428 (1948).
- BRIZZEE, K.R. and GIBSON, K.B.: Anti-Emetic Action of Thiethylperazin Experimental Findings. Arch. Internat. de Pharmacodyn. et de Thérap. 146 : 40 - 46 (1963).
- BROWNE, D.C. and SPARKS, R.: Vomiting mechanisms: A Clinical Study of Thiethylperazine. Southern Med. J. 54 : 953 (1961).
- BRUGGISSER, R.: Die Behandlung von Brechzuständen in der inneren Medizin. Praxis 50 : 127 (1961).
- CASTELLANO, E., DE SANTIS, L.A., TAROLO, G.L.: Wirkung von Torecan bei Strahlenkrankheit. Radioter. Radiobiol. Fis. med. 18 : 61 (1963).
- CERLETTI, A., STREIT, M., TAESCHLER, M.: Torecan, ein spez. Anti-emetikum. Arzneimittelforsch. 12 : 964 (1962).
- CHAUVET, P.: Contribution à l'étude de la Thiéthylpérazine dans le domaine O.R.L. des vertiges. Diss., Paris (1964).
- CODIGA, V.A.: A New Antiemetic for the Treatment of Nausea and Vomiting Associated with Roentgen Therapy. Int. Rec. Med. 174 : 375 (1961).
- COOPMANS de YOLDI, G., LATTUADA, A.: Die Anwendung des Torecan beim Bestrahlungssyndrom. Praxis 52, 988 (1963).
- COX, J. and COLLINS, J.H.: Nausea and Vomiting: Control by Thiethylperazine. Curr. Therap. Res. 4 : 178 (1962).
- CROCE, G., SIMONCELLI, C.: Einfluß auf provozierten Nystagmus und anti-vertiginöse Wirkung eines neuen Phenothiazinderivates. Ann. Neurol. Psychiat. 57 : 197 - 204 (1963).
- De VITA, C., LAURINI, F.: Erprobung eines neuen Phenothiazinderivates. Arch. ital. laring. 71 : 81 - 90 (1963).
- DIAMANT, M.: Ein Antiemetikum mit antivertiginöser Wirkung. Svenska läk.-Tidn. 61 : 2632 - 2641 (1964).

- DONALDSON, W.N.S.: Trifluoperazine (Stelazine) in the treatment of Seasickness. J. Roy. Nav. M. Serv. 47 : 100 (1961).
- DOWNS, H.S., KIRK, A.H., ARTRESS, F.L. and LEFFINGWELL, F.: The Antiemetic Efficacy of Thiethylperazine upon Postoperative Nausea and Vomiting. Surg., Gynec. and Obst. 115 : 604 (1962).
- DYSBERG, V.: Haloperidol (Serenase) in the Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting. Acta. anaesth. scandinav. 6 : 37 (1962).
- FLADUNG, H.: Über die Behandlung von Kinetosen und ähnlichen Zuständen. Therapiewoche 12 : 960 - 962 (1962).
- FRANKS, J.J., MILCH, L.D. and DAHL, E.V.: Provention of Airsickness with Meproamate. J.A.M.A. 181 : 263 (1962).
- FUHRMANN, K.: Über die Therapie des Röntgenkaters mit Vomex A. Med. Klin. 10 : 309 (1953).
- GAY, L.N. and CARLINER, P.E.: The Prevention and Treatment of Motion Sickness, Seasickness, Bult. Johns Hopkins Hosp. 84 : 470 (1949).
- GLASER, M.: Prevention and Treatment of Motion Sickness. Proceedings of the Royal Society of Medicine. Vol. 52 : 965 (1959).
- GLASER, M. and Mc CANCE, R.A.: Effects of Drugs on Motion Sickness, Produced by Short Exposures to Artificial Waves. Lancet 25 : 853 (1959).
- GOETHE, H., KÖBKE, P.: Die Therapie der Seekrankheit. Tropenmed. und Parasit. Bd. 4, Heft 2 (1953).
- GOETHE, H.: Gedanken zur experimentellen und praktischen Prüfung von Seekrankheitsmitteln. Ärztl. Praxis 8, 3 : 8 (1956).
- GRAF: Die Reisekrankheit. Praxis 44, 1 : 1 - 4 (1955).
- HARRER, G.: Zur symptomat. Behandlung von Erbrechen und Schwindel. Wien. klin. Wschr. 75 : 681 (1963).
- HATCHER, R.A., WARS, S.: Studies on Vomiting. J. Pharmacol. and Exper. Therap. 22 : 139 (1923).
- HOLLISTER, L.E., CAFFEY, E.M. and KLETT, C.F.: Abnormal Symptoms, Laboratory Tests During Treatment with Phenothiazine Derivates. Clin. Pharmacol. and Therap. 1 : 284 (1960).

- HOLTERMANN: Gedanken zur Seekrankheit und Erfahrungen mit einigen neueren Behandlungsmethoden. Münch. Med. Wschr. 7 : 229 - 32 (1956).
- JUNSSSEN, P. A. J., NIEMEGERES, C. J. E. and SCHELLEKENS, K. H. L.: Chemistry and Pharmacology of Compounds Related to 4-(4-hydroxy-4-phenyl-piperidine)-butyrophenone. Arzneimittelforschung 10 : 955 (1960).
- KING-KILLIAM, E. u. F.: Phenothiazine, Pharmacolog. Studies. Res. Publ. Ass. nervment. Dis. 37 : 266284 (1959).
- KLETT, C. J. and LASKY, J. J.: A Clinical Trial of Five Phenothiazines Using Sequential Analysis. J. clin. Psychopath. 21 : 89 - 100 (1960).
- KLINGLER, W.: Behandlung von Schwindel und Erbrechen. Hippokrates 27 : 392 - 393 (1956).
- KOIDE, G., SEKI, K. et MERIMOTO, M.: The effekts of cations on labyrinthine activity. Ann. Otol. Rhinol. Laryng. 68 : 322 - 335 (1959).
- KOLODNY, A. L.: Thiethylperazine for the control of vomiting. Amer. Journ. Gastroent. 42, no. 3 (1964).
- KORST, D. R.: Agranulocytosis Caused by Phenothiazine Derivates. J. A. M. A. 170 : 2076 (1959).
- KREUZBAUER, F. H.: Torecan bei Behandl. otog. Vertigo. Wien. med. Wschr. 114 : 108 (1964).
- KWIATKOWSKA-ZADECKA, A.: Der Einfluß von Thiethylperazin auf das Gehör und die Erregbarkeit des Labyrinths beim Menière-Syndrom. Diss. Zabrze (Polen) 1964.
- LEWY, A. and FOX, N.: Pyridoxine used in the Treatment of Vertigo. Archives of Otolaryngology 46 : 681 (1947).
- LOENNECKEN, S. J.: Zur Wirkung einiger Antihistamine auf den Kreislauf bei experimenteller Anoxaemie während der Narkose. Der Anaesthesist 3, 4 : 190 - 192 (1954).
- LUMIO, J. S.: Erfahrungen über die Wirkung von Thiethylperazin auf Schwindelzustände. Duodecim (Helsinki) 78 : 127 (1962).
- MARITANO, M. et al.: Profilassi e terapie del vomito. Minerva Anest. (Torino) 26 : 343 (1960).

- MILCH, L.J., FRANKL, HD. and RENZI, A.A.: Effectiveness of Perphenazine and Systral against Motion Sickness. J. Appl. Physiol. 14 : 245 (1959).
- MITTERMAIER, R.: Der Nystagmus postrot. II als klinische Untersuchungsmethode. Arch. HNO-Heilkunde 144 : 403 - 416 (1938). -
Über den Wirkungsmechanismus des Vestibularissystems. Arch. HNO-Heilkunde 154 : 141 - 152 (1944) - Über die Ausgleichsvorgänge im Vestibularapparat. Z. Laryng. 29 : 487 - 495 und 585 - 592 (1950). -
Über die Menière'sche Krankheit. HNO 7, 8 : 225 - 235 (1959).
- NEWLINDS, J.S.: Nausea and Vomiting in Pregnancy: A Trial of Thiethylperazine. The Medic. Journ. of Australia (February) 1964.
- NORTH, W.C., COLLAWN, T.H., HUDNELL, J.: Factors Concerned with Postoperative Emesis and its Prevention with Thiethylperazine. J.A.M.A. 183 : 656 (1963).
- PADDOCK, R.B.: Thiethylperazine in the Management of Postoperative Nausea and Vomiting. Journ. of the Internat. College of Surgeons Vol. 42, no. 4, Octobre 1964.
- PERAITA PERAITA, P.: La tietylperazina y les vómites en neurocirugía. Med. clin. (Barcelona) 40 : 36 (1963).
- PERANI, G., GIRARDI, G.: Zur antivertiginösen Wirkung eines neuen Pharmakon. Minerva otorinolaring. 13 : 313 - 316 (1963).
- PFALTZ, C.R., PFALTZ, R.: Zur Prüfung der Wirksamkeit vestibulär angreifender Pharmaka. HNO, Wegweiser für die fachärztliche Praxis. 11 : 165 (1963).
- PHILIPSON, A.J.: The Effect of some Drugs upon the Labyrinth. Diss. Amsterdam (1959). - Influence of Cinnarizine on the Labyrinth and on Vertigo. Clin., Pharmacol. and Therap. 3 : 184 (1962).
- PRIVER, M.S. and BOROS, H.H.: A Clinical Note on the Use of Thiethylperazine as a Safe and Effective Antiemetic. West. Med. 3 : 94 : 116 (1962).
- RASARIO, G.M.: Über ein neues Phenothiazinderivat mit antiemetischer und antivertiginöser Wirkung. Rif. med. 76 : 99 - 101 (1962).
- RIZZI, N.: Torecan, ein neues Pharmakon mit antivertiginöser Wirkung. Otorinolaring. 31 : 360 - 364 (1962).

- ROBIN, B. A.: Comparative Study of the Effectiveness of Tigan and a Placebo in Controlling Emesis. Maryland. M.J. 9 : 794 (1960).
- RODRIGUEZ Y ROA, E. et al.: Verwendung des Torecan als Antiemetikum. Rev. med. Anest. 13 : 74 - 78 (1964).
- ROSSI, G.: Experimental research on the local action of acetylcholine anticholinergic compounds and anticholinesterasic function. Minerva Otorinolaring 14 : 1 - 11 (1964).
- RIBIN, W.: Leidet Ihr Patient unter Schwindel? Nystagmographie - eine Hilfe bei der Diagnose. Sc. Exhibit. A. A. of General Practice, Las Vegas, April 9. - 12. (1962).
- SCOLARI, R.: Antivertiginöse Wirkung von Thiethylperazin. Ann. Laring. 63 : 331 - 335 (1964).
- SIERRALTA CRESPO, O.: Torecan bei Hyperemesis gravidarum. Rev. Obstet. Gynec. 23 : 157 (1963).
- SMITH, J. M. and DENNER, J. L.: Akute dystonic reactions to phenothiazines and response to antihistamines. Diss. nerv. Syst. 23 : 466 - 468 (1962).
- SPARKS, R. D.; BROWNE, D. C.: Thiethylperazine: Effect on Postoperative Vomiting and Localisation in the Central Nervous System by Fluorescence Technics. Am. J. Gastroent. 37 : 404 (1962).
- TARDIVEAU, J. et al.: Thiethylperazine in der radiotherapeutischen Praxis. Quest. med. 16 : 942 (1963).
- TAYLOR, C. and STOELTING, V. K.: A Clinical Investigation of a New Antiemetic Drug. Canadian Anaes. Soc. J. 10 : 57 (1959).
- THUMAS, L. J.: Über das Brechzentrum und über die Wirkung einiger Pharmakologischen Mittel auf dasselbe. Virchows Arch. f. path. Anat. 123 : 44 - 69 (1891).
- TÖNNIES, J. F.: Beschreibung eines Drehstuhls mit unterschwilliger Anlaufbeschleunigung. J. Psychol. und Neur. 44 : 468 - 474 (1932).
- TRIVELLA, G.: Behandlung von Vertigo mit einem Phenothiazinderivat. Gazz. med. lombardo 7 : 17 - 21 (1964).
- TYLER, D.: The Use of Gluthethimid (Doriden) as a Motion Sickness Preventive. Current Therap. Res. 3 : 250 (1961).

- TRUMBULL, R. et al.: Effect of Certain Drugs on the Incidence of Seasickness. Clin. Pharmacol. and Therap. 1 : 280 (1960).
- WANG, S.C. and BORISON, H.L.: The Vomiting Center: A Critical Experimental Analysis. Arch. Neurol. and Psychiat. 63 : 928 (1950).
- WANG, S.C. and CHINN, H.J.: Emetic Trigger Zone and Motion Sickness in Dogs. Fed. Proc. 11 : 400 (1952). - Funktional Importance of Chemoreceptive Emetic Trigger Zone. Amer. J. Physiol. 178 : 111 (1954).
- WANG, S.C., AMOLS, W. and MERRIT, H.H.: Neural Mechanism of Emesis and Anti-Emesis. Sc. Exhibit. World Congress of Gastroenterology, Washington, D.C. May 1958.
- WYNGARDEN, J.B. and SIEVERS, M.H.: The Toxic Effects of Antihistaminic drugs. J. A. M. A. 145 : 277 (1951).

Lebenslauf

Am 2. August 1941 wurde ich, Dietmar Gann, als Sohn des Heilpraktikers Emil Gann und seiner Ehefrau Friedel geb. Baumann in Urach geboren.

Vier Jahre besuchte ich die christl. Gemeinschaftsschule in Urach. Sechs Jahre verbrachte ich am Progymnasium Urach. Nach weiteren 3 Jahren am Gymnasium Metzingen endete dieser Ausbildungsabschnitt im April 1960 mit dem Abitur.

Bevor ich das Medizinstudium beginnen konnte, wurde ich noch ein Jahr zum Militärdienst eingezogen.

Im Sommersemester 1961 immatrikulierte ich mich an der Universität Tübingen zum Medizinstudium. Im Frühjahr 1962 bestand ich das Kleine Latinum und das Vorphysikum. Ende Sommersemester 1963 folgte ebenfalls in Tübingen das Physikum.

Nach sechs Klinischen Semestern teilweise in Kiel und Berlin beendete ich das Studium mit dem Medizinischen Staatsexamen im Februar 1967.

